

## **ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**«Επιδράσεις της καφεΐνης στα καρδιαγγειακά νοσήματα»**

**ΚΑΡΑΒΕΝΤΖΑ ΜΑΡΙΑ**

**ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΟΣ-ΔΙΑΤΡΟΦΟΛΟΓΟΣ**

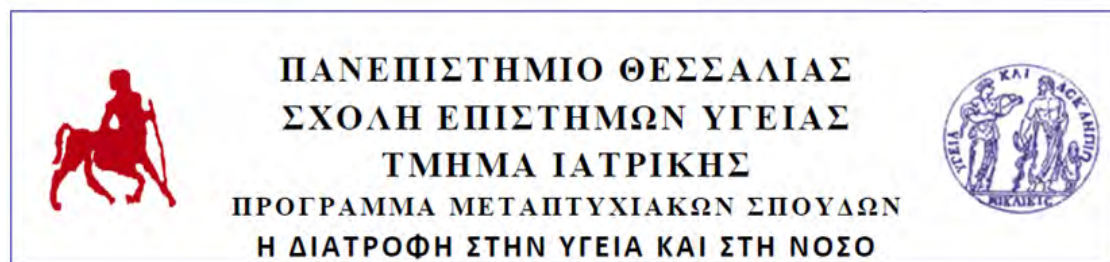
## **ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

Μακαρίτσης Κων/νος, Αν. Καθηγητής Παθολογίας Παν. Θεσσαλίας. Επιβλέπων Καθηγητής

Καψωριτάκης Ανδρέας, Καθηγητής Παθολογίας-Γαστρεντερολογίας Παν. Θεσσαλίας. Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Ντάιος Γεώργιος, Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας Παν. Θεσσαλίας. Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

**Λάρισα, 2018**



## **“Caffeine Effects on Cardiovascular Diseases”**

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Ευχαριστίες.....	4
Περίληψη.....	5
Abstract.....	6
Εισαγωγή.....	7
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 <sup>ο</sup>	
1.1 Πηγές καφεΐνης.....	8
1.2 Ιστορική αναδρομή.....	8
1.3 Κατανάλωση καφεΐνης στο σύγχρονο πολιτισμό.....	13
1.4 Φαρμακοκινητική καφεΐνης.....	15
1.5 Μεταβολισμός της καφεΐνης.....	18
1.6 Μεταγωγικά μονοπάτια στα οποία συμμετέχει η καφεΐνη.....	21
1.7 Επιπτώσεις της καφεΐνης στην υγεία του ανθρώπου.....	23
1.8 Εθισμός στην καφεΐνη.....	29
1.9 Κανονισμοί για την προσθήκη καφεΐνης στα ποτά.....	30
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 <sup>ο</sup>	
2.1 Το κυκλοφορικό σύστημα του ανθρώπου.....	31
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 <sup>ο</sup>	
3.1 Καρδιαγγειακά νοσήματα.....	36
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 <sup>ο</sup>	
4.1 Επιδράσεις της καφεΐνης στα καρδιαγγειακά νοσήματα.....	39
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5 <sup>ο</sup>	
5.1 Συζήτηση.....	46
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	49

## ***Ευχαριστίες***

Θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους εκείνους των οποίων οι υποδείξεις, η βοήθεια και η υποστήριξη υπήρξαν πολύτιμες για τη διεκπεραίωση αυτής της εργασίας. Καταρχήν θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Επιβλέποντα Καθηγητή Μακαρίτη Κωνσταντίνο για την ευκαιρία που μου έδωσε να πραγματοποιήσω την παρούσα εργασία, για τις γνώσεις και τις εμπειρίες που μου μετέδωσε καθ' όλη τη διάρκεια της εκπόνησης της, καθώς και την Τριμελή Επιτροπή. Ακόμη, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένεια μου για την ολόψυχη συμπαράσταση της.

## *Περίληψη*

Η καφεΐνη είναι μια πικρή, λευκή κρυσταλλική πουρίνη και ανήκει στην οικογένεια των μεθυλξανθινών –και συγκεκριμένα ονομάζεται 1,3,7 τριμεθυλξανθίνη-, διεγερτικών του κεντρικού νευρικού συστήματος, τα οποία καταναλώνονται ευρέως από τον ανθρώπινο πληθυσμό. Αποτελεί βασικό συστατικό στοιχείο του καφέ, του τσαγιού και διάφορων ποτών (καφεϊνούχα αναψυκτικά τύπου κόλα και ενεργειακών ποτών). Η καφεΐνη, καθώς και άλλες μεθυλξανθίνες όπως η θεοφυλλίνη και η αμινοφυλλίνη, χρησιμοποιούνται ως φάρμακα για τη θεραπεία του άσθματος και της άπνοιας κυρίως σε νεογννήτα. Χρησιμοποιείται επίσης, για την αντιμετώπιση κεφαλαλγιών –σε συνδυασμό με την ασπιρίνη. Παράλληλα, θεωρείται ένα ψυχοδραστικό φάρμακο, το οποίο επειδή είναι νόμιμο παρουσιάζει τη μεγαλύτερη κατανάλωση στον παγκόσμιο πληθυσμό.

Η κατανάλωση καφεΐνης και ειδικότερα καφέ, έχει συνδεθεί με τον κίνδυνο εμφάνισης ορισμένων νευροεκφυλιστικών ασθενειών όπως η νόσος του Πάρκινσον (PD) και η νόσος του Alzheimer (AD). Υπάρχουν στοιχεία που υποδηλώνουν τη συσχέτιση των αντιοξειδωτικών συστατικών του καφέ με το γονίδιο του γλουταμικού υποδοχέα (GRIN2A) στη νόσο του Πάρκινσον. Μελέτες έδειξαν, ότι αυξημένη συγκέντρωση καφεΐνης στο αίμα μπορεί να λειτουργεί προστατευτικά κατά της νοητικής εξασθένησης / εκφύλισης και της άνοιας. Τα τελευταία χρόνια η παγκόσμια επιστημονική κοινότητα έχει αποδεχθεί τη σύνδεση των καρδιαγγειακών νοσημάτων με την αυξημένη κατανάλωση καφεΐνης. Τα καφεϊνούχα ποτά και ροφήματα αποτελούν πλέον τα πιο διαδεδομένα προϊόντα παγκοσμίως, καθώς αποτελούν βασικό συστατικό της καθημερινότητας των ανθρώπων όλων των ηλικιών. Επομένως, η σύνδεση των συγκεκριμένων προϊόντων με τον κίνδυνο πρόκλησης καρδιαγγειακών νοσημάτων αποτελεί ένα κομβικό σημείο που μπορεί να επηρεάσει την παγκόσμια αγορά και συνήθεια των πληθυσμών.

Λέξεις κλειδιά: καρδιά, αγγεία, καρδιακή λειτουργία, καρδιαγγειακά νοσήματα, καφεΐνη, καφές, καρδιαγγειακή επίδραση

## ***Abstract***

Caffeine is a bitter, white crystalline purine and belongs to the family of methylxanthines - namely 1,3,7 trimethylxanthine -, stimulants of the central nervous system, which are widely consumed by the human population. It is a basic component of coffee, tea and various beverages (cola and energy beverages). Caffeine, as well as other methylxanthines such as theophylline and aminophylline, are used as medicines to treat asthma and apnea, especially in newborns. It is also used to treat headaches - in combination with aspirin. At the same time, it is considered to be a psychoactive drug, which, because it is legal, has the highest consumption in the world population.

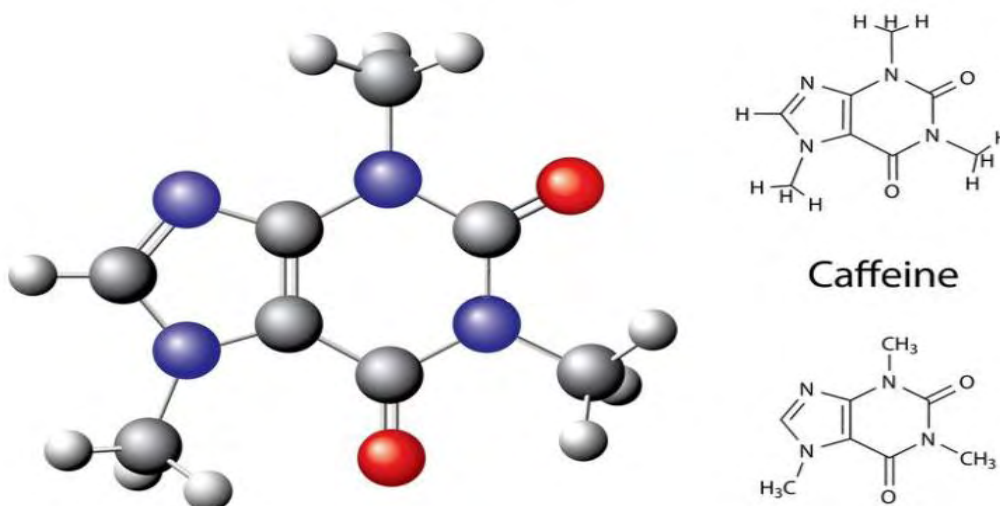
Caffeine consumption, particularly coffee, has been linked to the risk of certain neurodegenerative diseases such as Parkinson's disease (PD) and Alzheimer's (AD) disease. There are indications of the association of antioxidant coffee ingredients with the glutamate receptor gene (GRIN2A) in Parkinson's disease. Studies have shown that increased caffeine concentration in the blood can function as a protective against cognitive impairment / degeneration and dementia. In recent years the world scientific community has accepted the association of cardiovascular disease with increased caffeine consumption. Caffeinated beverages and beverages are now the most widespread products in the world, as they are an essential component of the everyday life of people of all ages. Therefore, linking these products to the risk of causing cardiovascular disease is a key point that can affect the global market and habits of the populations.

Key words: heart, vessels, heart function, cardiovascular diseases, caffeine, coffee, cardiovascular effects

## Εισαγωγή

Η καφεΐνη είναι μια πικρή, λευκή κρυσταλλική πουρίνη και ανήκει στην οικογένεια των μεθυλξανθινών –και συγκεκριμένα ονομάζεται 1,3,7 τριμεθυλξανθίνη- , διεγερτικών του κεντρικού νευρικού συστήματος, τα οποία καταναλώνονται ευρέως από τον ανθρώπινο πληθυσμό. Αποτελεί βασικό συστατικό στοιχείο του καφέ, του τσαγιού και διάφορων ποτών (καφεϊνούχα αναψυκτικά τύπου κόλα και ενεργειακών ποτών). Η καφεΐνη, καθώς και άλλες μεθυλξανθίνες όπως η θεοφυλλίνη και η αμινοφυλλίνη, χρησιμοποιούνται ως φάρμακα για τη θεραπεία του άσθματος και της άπνοιας κυρίως σε νεογνήνητα. Χρησιμοποιείται επίσης, για την αντιμετώπιση κεφαλαλγιών –σε συνδυασμό με την ασπιρίνη. Παράλληλα, θεωρείται ένα ψυχοδραστικό φάρμακο, το οποίο επειδή είναι νόμιμο παρουσιάζει τη μεγαλύτερη κατανάλωση στον παγκόσμιο πληθυσμό [1].

Ο καφές περιέχει περισσότερη ποσότητα καφεΐνης σε σύγκριση με τα υπόλοιπα ροφήματα, με αποτέλεσμα η κατανάλωσή του να αποτελεί τη βασική πηγή πρόσληψης καφεΐνης στους ενήλικες. Αντίστοιχα, στις μικρότερες ηλικίες, τα ανθρακούχα καφέ αναψυκτικά τύπου κόλα, αποτελούν την κύρια πηγή κατανάλωσης καφεΐνης, ενώ σε μικρότερο βαθμό συμβάλλει και η κατανάλωση σοκολάτας και ροφημάτων κακάου, τα οποία περιέχουν μικρότερες ποσότητες της ουσίας. Τα ενεργειακά ποτά αποτελούν μια καινούργια πηγή καφεΐνης και έχουν ενταχθεί τα τελευταία χρόνια στην καθημερινότητα των καταναλωτών. Έφηβοι, φοιτητές, αθλητές και στρατιωτικό προσωπικό αποτελούν το κύριο καταναλωτικό κοινό των συγκεκριμένων προϊόντων, το οποίο προσλαμβάνει την απαιτούμενη δόση καφεΐνης από τα συγκεκριμένα ποτά [2].



*Εικόνα 1: Χημικός τύπος καφεΐνης*

Ανατύπωση από: (<https://gr.dreamstime.com/illustration/structural-chemical.html>)

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1<sup>ο</sup>**

### **1.1 Πηγές καφεΐνης**

Η ουσία της καφεΐνης συναντάται σε αρκετές ποικιλίες φασολιών, αλλά και στα φύλλα και τον καρπό πολλών φυτών. Οι πιο διαδεδομένες πηγές καφεΐνης είναι το καρύδι (*Cola acuminata*), το κακάο (*Theobroma cacao*), το yerba mate (*Ilex paraguariensis*) και τα μούρα guarana (*Paullinia cupana*). Ωστόσο, οι πιο γνωστές ποικιλίες είναι ο *Coffea Arabica* και ο *Coffea robusta*, οι οποίες προέρχονται από επεξεργασμένους κόκκους καφέ. Επίσης, τα φύλλα τσαγιού (*Camelia siniensis*) αποτελούν βασική πηγή «διατροφικής καφεΐνης». Ανάμεσα στη συνθετική και τη φυτικής προέλευσης καφεΐνη, δεν εντοπίζεται κάποια ουσιαστική διαφορά όσον αφορά τη χημική δομή. Το μεγαλύτερο ποσοστό κατανάλωσης καφεΐνης πραγματοποιείται μέσω ποτών και ροφημάτων, όπως καφές (71%), αναψυκτικά (16%) και τσάι (12%), ενώ μικρότερο ποσοστό εντοπίζεται μέσω τροφίμων όπως η σοκολάτα. Η εμφάνιση ενεργειακών ποτών, αθλητικών ροφημάτων με καφεΐνη καθώς και εμφιαλωμένα νερά με καφεΐνη, εκτόξευσαν την αγορά καφεϊνούχων ποτών. Τέλος, πηγή καφεΐνης αποτελεί μια ποικιλία φαρμάκων, τα οποία χορηγούνται για ανακούφιση πόνου και σε διαιτητικά συμπληρώματα [3].

### **1.2 Ιστορική αναδρομή**

Η λέξη "καφέ" προέρχεται από την αραβική λέξη qahwa (ή qahwah), η οποία αναφέρεται σε ένα ποτό που παράγεται από φυτά. Η κατανάλωσή του ξεκίνησε από την Αιθιοπία, εξαπλώθηκε αρχικά στην Υεμένη και απέκτησε παγκόσμια κλίμακα. Η πόλη Μοχά έγινε κέντρο του ροφήματος, με αποτέλεσμα το όνομα της να αποτελεί συνώνυμο του ποτού. Η καλλιέργεια του καφέ, πραγματοποιείται πλέον σε 50 χώρες παγκοσμίως σε πληθώρα ποικιλιών.

Ο καφές παράγεται από ένα θάμνο, ο οποίος εντοπίζεται κυρίως στην Αφρική και την Αραβία. Ποικίλα στοιχεία υποδεικνύουν τη χρήση του ροφήματος του καφέ πριν από την ισλαμική εποχή. Η λαϊκή παράδοση και οι διάφοροι μύθοι που υπάρχουν, αποδεικνύουν τη σημαντικότητα του καφέ στην καθημερινότητα των απλών ανθρώπων. Σύμφωνα με ένα μύθο, ο αρχάγγελος Γαβριήλ προσέφερε «τον καφέ που παρασκευάζεται στον ουρανό» στον Μωάμεθ και αντιμετώπισε την υπνηλία. Μια γουλιά αυτού του ουράνιου καφέ ήταν αρκετή για να τον κάνει τόσο δυνατό ώστε να μπορεί να «αμβλύνει 40 άνδρες και να κάνει 40 γυναίκες ευτυχείς». Η λαϊκή παράδοση, αποδίδει την ανακάλυψη του καφέ σε ένα γέρο Αιθίοπα, τον Κάλντι, ο οποίος παρατήρησε ότι οι κατσίκες του παρουσίαζαν νευρική δραστηριότητα, όταν καταλάβαιναν τα μούρα ενός συγκεκριμένου βουνού. Στη συνέχεια, τα δοκίμασε ο ίδιος και ενημέρωσε τον ηγούμενο της τοπικής μονής [4].

Παρόλο που η καλλιέργεια του καφέ και η προετοιμασία του ροφήματος από τους κόκκους του φυτού ξεκίνησε πολύ νωρίς, μόλις τον 14ο αιώνα ανακαλύφθηκε η διαδικασία ψησίματος, ένα γεγονός που



διέδωσε την κατανάλωση καφέ σε όλο τον αραβικό κόσμο. Η εξάπλωση του ροφήματος, ευνοήθηκε από την ανάγκη για την ανακάλυψη ενός «κοινωνικού ποτού». Σε μικρό χρονικό διάστημα, η κατανάλωση του καφέ επεκτάθηκε από το σπιτικό περιβάλλον σε χώρους συνευρέσεως – τα οποία ονομάστηκαν καφεενεία-, οι οποίοι εξελίχθηκαν σε ανεξάρτητα πνευματικά κέντρα. Κατά τον 16<sup>ο</sup> αιώνα, τα καφεενεία ήταν ιδιαίτερα διαδεδομένα στην Κωνσταντινούπολη. Ονομάζονταν *qawweh khaneh* και αναπτύχθηκαν σε κέντρα πολιτιστικής και πνευματικής δραστηριότητας. Για το λόγο αυτό πήραν και το όνομα *mekteb-i-irfan* ("η σχολή του σοφού"). Η χρήση του καφέ στην Τουρκία, αποτέλεσε ένα ιδιαίτερα σημαντικό γεγονός για την κοινωνία, καθώς παρατηρήθηκε αξιοσημείωτη μείωση της χρήσης οπιούχων [4].

Η κυριαρχία των Αράβων διευκόλυνε την εξάπλωση του καφέ στην Ισπανία, τη Βόρεια Αφρική, την Ινδία, την Τουρκία και τα Βαλκάνια. Κατά τον 17<sup>ο</sup> αιώνα, επιτυγχάνεται η εξάπλωση του ροφήματος στην Ευρώπη. Σύμφωνα με αρκετές ιστορικές πηγές, ο καφές εισήχθη στην Ευρώπη από τους Βενετούς εμπόρους στις αρχές του 1615. Η Βενετία αποτέλεσε το λιμάνι εξαγωγής του καφέ σε άλλα μέρη της Ευρώπης. Μέχρι το τέλος του δέκατου έβδομου αιώνα, η χρήση του καφέ στην Ευρώπη ήταν ευρέως διαδεδομένη. Αρχικά, η οικονομία των αραβικών χωρών ευνοήθηκε σε σημαντικό βαθμό καθώς διατηρούσαν το μονοπώλιο του φυτού. Σε σύντομο, όμως, χρονικό διάστημα, τα φυτά διέρρευσαν λαθραία στην Ινδία και το Άμστερνταμ, με αποτέλεσμα να μεταφερθούν στις ολλανδικές αποικίες στις Ανατολικές Ινδίες. Ωστόσο, η ποιότητα του αραβικού καφέ ήταν αρκετά ανώτερη από την ποιότητα των «λαθραίων καλλιεργειών» [4].

Σε βάθος 10 χρόνων, οι Ευρωπαίοι εκπαιδεύτηκαν στη διαδικασία του ψησίματος και του αλέσματος των εισαγόμενων φασολιών. Τα παραδοσιακά αραβικά καφεενεία εξελίχθηκαν σε ευρωπαϊκές καφετέριες, οι οποίες αποτέλεσαν πολιτιστικά και εμπορικά κέντρα. Η Βενετία, η Βιέννη, το Παρίσι, το Λονδίνο δημιούργησαν έναν πυρήνα καφετεριών και αφιέρωσαν σημαντικά ποσά για την βελτιστοποίηση του είδους. Η καφετέρια αποτελούσε σημείο συνάντησης της ελίτ κοινωνίας της εποχής, στην οποία συγκαταλέγονταν εγκυκλοπαιδιστές, πρώιμοι επαναστάτες αλλά και καλλιτέχνες [4].



**Εικόνα 2:** Παραδοσιακό καφεενείο στην Κωνσταντινούπολη

Ανατύπωση από: ([http://gastronomion.blogspot.it/2012/12/blog-post\\_29.html](http://gastronomion.blogspot.it/2012/12/blog-post_29.html))

Το τσάι αποτελεί το δεύτερο σε περιεκτικότητα σε καφεΐνη ρόφημα. Παράγεται από το φυτό *Camellia sinensis* και διακρίνεται σε 3 είδη: το μαύρο, το πράσινο και το oolong. Η προέλευση του τσαγιού είναι κινέζικη και αποτελεί σημαντικό στοιχείο του κινέζικου πολιτισμού. Σύμφωνα με τη λαϊκή παράδοση, ο αυτοκράτορας Shen Nung ανακάλυψε το τσάι το 2737 π.Χ. , από ένα τυχαίο γεγονός κατά το οποίο φύλλα τσαγιού εισήχθησαν στο φλιτζάνι που περιείχε ζεστό νερό. Πρόκειται για ένα μυθικό πρόσωπο, καθώς ο αυτοκράτορας



*Εικόνα 3: Ο αυτοκράτορας Shen Nung*

γεννήθηκε με το κεφάλι ταύρου και το σώμα ανθρώπου. Μια άλλη ιστορία, συνδέει τη διάδοση του τσαγιού με την εξάπλωση του βουδισμού, καθώς ένας βουδιστής μοναχός ο Gan Lu έφερε το τσάι από την Ινδία. Τα επτά "δέντρα τσαγιού νεράιδα" που φύτεψε, αποτελούν μέχρι σήμερα σημαντικό τουριστικό αξιοθέατο στο Mt Mengding στο Sichuan.

*Ανατύπωση από:*

[https://cdn.sansimera.gr/media/photos/lg/tea\\_history](https://cdn.sansimera.gr/media/photos/lg/tea_history)

Παρόλο που είναι ευρέως γνωστή η κινέζικη προέλευση του ροφήματος, δεν εντοπίζονται στοιχεία που να δικαιολογούν την ευρεία χρήση του στον κινέζικο λαό. Κείμενα χιλιάδων ετών της προχριστιανικής περιόδου, υποδεικνύουν την ευρεία χρήση του πολλά έτη προ Χριστού. Στην πρώιμη βιβλιογραφία, καταγράφεται η ανύψωση της διάθεσης, ως παρενέργεια της χρήσης του. Στα ίδια κείμενα, αναφέρεται και η χρήση του για ιατρικούς σκοπούς. Ιδιαίτερο ρόλο στην κοινωνική ζωή των Κινέζων, απέκτησε κατά τη δυναστεία των Τανγκ, και ιδιαίτερα από τον αυτοκράτορα Tai-tsung. Τη συγκεκριμένη περίοδο, εμφανίζονται για πρώτη φορά ειδικές τελετουργίες για την προετοιμασία και το σερβίρισμα του ροφήματος. Την ίδια περίοδο δημιουργήθηκε το πρώτο εγχειρίδιο γνώσης του τσαγιού (Lu 1974) από τον Lu Yu. Από τα χρόνια της δυναστείας των Μογγόλων Γιουάν, ο ρόλος του τσαγιού στην κοινωνική ζωή περιορίζεται, γεγονός που αποδεικνύεται και από την έλλειψη αναφορών για το συγκεκριμένο ρόφημα στη βιογραφία του εξερευνητή Μάρκο Πόλο. Αξίζει να σημειωθεί η τεράστια οικονομική σημασία του τσαγιού για την Κίνα, γεγονός που συνεχίστηκε μέχρι τη σύγχρονη εποχή [4].

Ως η «*χρυσή εποχή του τσαγιού*» θεωρείται η εποχή της δυναστείας των Μινγκ (1368-1644). Στη συγκεκριμένη περίοδο, υιοθετήθηκε η μέθοδος εμβαπτίσματος ώριμων φύλλων τσαγιού σε βραστό νερό, μια μέθοδος η οποία οικειοποιήθηκε –κατά τη συγκεκριμένη περίοδο- από τη Δύση και χρησιμοποιείται μέχρι σήμερα, η οποία αντιπροσώπευε την επιστροφή στην εξουσία των ανθρώπων του Χαν και κατά την περίοδο αυτή το τσάι άρχισε να παρασκευάζεται με το βούρτσισμα των ωριμασμένων φύλλων σε βραστό νερό. Επίσης, ανακαλύφθηκαν διαφορετικά είδη τσαγιού,

συμπεριλαμβανομένων του μαύρου τσαγιού, το οποίο έχει υποστεί ζύμωση, τα μη ζυμωμένα φύλλα πράσινου τσαγιού και η ποικιλία oolong. Το συγκεκριμένο χρονικό διάστημα λειτουργούν τα πρώτα τεύχοτεία, τα αντίστοιχα αραβικά «καφενεία τσαγιού».

Τα πρώτα φύλλα πράσινου τσαγιού από την Κίνα μεταφέρθηκαν στο Άμστερνταμ από την Ολλανδική Εταιρεία Ανατολικής Ινδίας. Στη Ρωσία εισήχθη το 1618 ως δώρο στον Τσάρο Μιχαήλ Α΄. Το τσάι, παρόλο που διαδόθηκε σε ολόκληρη την Ευρώπη, μόνο στην Αγγλία επικράτησε και ξεπέρασε τη χρήση του καφέ, γεγονός που ισχύει μέχρι σήμερα. Όπως προαναφέρθηκε, το τσάι επηρέασε καθοριστικά το κινέζικο εμπόριο, καθώς αποτελούσε μονοπώλιο της Κίνας. Πραγματοποιήθηκαν πολλές απόπειρες καλλιέργειας του φυτού σε άλλες χώρες, αλλά χωρίς κάποιο θετικό αποτέλεσμα.

Το δέντρο και οι κόκκοι κακάου ήταν ιδιαίτερα διαδεδομένοι στη Λατινική και Κεντρική Αμερική. Καλλιεργήθηκαν αρχικά το 1500 π.Χ. και αργότερα χρησιμοποιήθηκαν από το πολιτισμό των Μάγια, των Τολτέκ και των Αζτέκων. Οι πρώτοι Ευρωπαίοι που κατανάλωσαν το ρόφημα του κακάου ήταν οι Ισπανοί. Τα πρώτα φυτικά προϊόντα με μεθυλξανθίνες που εισήχθησαν στην Ευρώπη, ήταν σπόροι κακάου τους οποίους έφερε ο Κολόμβος. Στην Αμερική δημιουργήθηκαν φυτείες κακάου για τον βασιλιά Κάρολο Β΄. Η ιδιαίτερα πικρή γεύση του, οδήγησε τους Ινδούς στην ανάμειξη του με βανίλια [4].



**Εικόνα 4:** Οι 3 ποικιλίες τσαγιού: oolong, πράσινο και μαύρο

Ανατύπωση από: (<http://www.foodbites.eu/j15/el/trofima/diergasies/780-tea-process>)

Το 1994 πραγματοποιείται η εμφάνιση μιας εντελώς καινούργιας κατηγορίας προϊόντων που περιέχουν καφεΐνη. Πρόκειται για τα συμπληρώματα διατροφής. Αξίζει να σημειωθεί ότι ως συμπληρώματα διατροφής ορίζονται «κάθε προϊόν (εκτός από τον καπνό) που προστίθεται στη συνολική δίαιτα που περιέχει τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα συστατικά: μια βιταμίνη, ανόργανα, βότανα ή βοτανική, αμινοξύ, μεταβολίτη, εκχύλισμα ή συνδυασμό οποιουδήποτε περιγραφόμενου συστατικού προηγούμενως». Τα συγκεκριμένα προϊόντα χρησιμοποιούνται για απώλεια βάρους, παροχή ενέργειας και ενίσχυση επιδόσεων άσκησης, και περιέχουν φυσικές πηγές καφεΐνης (π.χ. γκουαράνα, πράσινο τσάι), Ephedra (φυτική πηγή αλκαλοειδών εφεδρίνης ) και διάφορα άλλα

βότανα. Τα αλκαλοειδή εφεδρίνης είναι συμπαθομιμητικές αμίνες που δρουν ως έμμεσοι α- και β-αδρενεργικοί αγωνιστές. Τα προϊόντα Ephedra σε συνδυασμό με την καφεΐνη και άλλα φυτικά εκχυλίσματα, λειτουργούν ως αμφεταμίνες. Τα συγκεκριμένα προϊόντα είναι νόμιμα καθώς προέρχονται από φυτικές πηγές. Προκάλεσαν, όμως, πληθώρα αντιδράσεων στην επιστημονική κοινότητα, ιδιαίτερα το 2003, όπου διάφορα στοιχεία κατέδειξαν τη συσχέτιση των Ephedra με τις καρδιαγγειακές διεγερτικές επιδράσεις της καφεΐνης και των αλκαλοειδών της εφεδρίνης, τα οποία παρουσιάζουν δυσάρεστα αποτελέσματα, ιδιαίτερα στο πλαίσιο έντονης άσκησης.

Το 2004 αποσύρονται από την αγορά τα προϊόντα Ephedra και εμφανίζονται οι συνθέσεις που δεν περιέχουν Ephedra. Στα συγκεκριμένα σκευάσματα, δεν περιέχονται αλκαλοειδή της εφεδρίνης, αλλά εντοπίζονται πολλαπλές πηγές καφεΐνης και άλλα βοτανικά εκχυλίσματα των οποίων τα φυτοχημικά επιδεικνύουν ένα ευρύ φάσμα φαρμακολογικών δραστηριοτήτων (π.χ., p-synephrine, forskolin και yohimbine). Η περιεκτικότητα σε καφεΐνη υπερβαίνει την ποσότητα που περιέχεται στα ποτά. Τα συμπληρώματα χωρίς Ephedra χρησιμοποιούνται για τους ίδιους λόγους που χρησιμοποιούνταν παλιότερα τα προϊόντα Ephedra. Δυστυχώς, δυσάρεστα γεγονότα έχουν καταγραφεί και για τα συγκεκριμένα προϊόντα, γεγονός που ίσως αποδεικνύει την «αθωότητα» του Ephedra και την «ενοχή» άλλου συστατικού, κοινού και στα δύο διαφορετικά σκευάσματα [5].

Την ίδια εποχή, παρατηρείται η παραγωγή των ενεργειακών ποτών. Περίπου το 1990 εμφανίζεται το πρώτο ενεργειακό ποτό Red Bull. Σε σύντομο χρονικό διάστημα, παράχθηκε μια μεγάλη ποικιλία προϊόντων, η χρήση των οποίων ήταν ιδιαίτερα διαδεδομένη κυρίως σε έφηβα άτομα. Τα συγκεκριμένα ποτά διαφέρουν από τα κοινά καφέ αναψυκτικά τύπου κόλα, καθώς περιέχουν μεγαλύτερη ποσότητα καφεΐνης, δεν είναι τόσο ανθρακούχα όπως τα αναψυκτικά – παρέχοντας τη δυνατότητα της γρήγορης κατανάλωσης- και αρκετά περιέχουν βιταμίνες, αμινοξέα, 1-καρνιτίνη, ταυρίνη, γλυκουρονεκλακτόνη και βοτανικά εκχυλίσματα, όπως η γκουαράνα, το τζίνσενγκ, το Ginkgo biloba. Ανεπιθύμητες παρενέργειες έχουν σημειωθεί και για τη συγκεκριμένη κατηγορία ποτών. Ιδιαίτερη ανησυχία προκαλεί ο συνδυασμός των ενεργειακών ποτών με οινόπνευματώδη ποτά, μια συνήθεια αρκετά διαδεδομένη.

Η εμφάνιση συμπληρωμάτων διατροφής και ενεργειακών ποτών, οδήγησε στην ανάγκη για αύξηση των καλλιεργειών στις Ηνωμένες Πολιτείες. Η αυξημένη κατανάλωση καφεΐνης οδηγεί σε προβληματισμούς σχετικά με την αντοχή του οργανισμού στη συγκεκριμένη ουσία. Παρόλο που πολλές έρευνες έχουν αποδείξει την «αθωότητα» της καφεΐνης με τη μορφή του καφέ ή του τσαγιού, υπάρχει μια πληθώρα στοιχείων που υποδεικνύουν ότι η φαρμακολογική και τοξικολογική δραστηριότητα της ουσίας, επηρεάζεται σημαντικά από την συνύπαρξη με άλλα συστατικά που περιέχονται στα διάφορα σκευάσματα. Επιπλέον, για τα σκευάσματα που δρουν ως ενισχυτές επιδόσεων άσκησης, ο συνδυασμός έντονης άσκησης και καφεΐνης μπορεί να είναι ιδιαίτερα επικίνδυνος για ορισμένους χρήστες αυτών των προϊόντων [5].





**Εικόνα 5: Προϊόντα Ephedra και ενεργειακά ποτά**

Ανατύπωση από: (<https://www.proteon.gr>, <http://dear-eva.gr>)

### **1.3 Κατανάλωση καφεΐνης στο σύγχρονο πολιτισμό**

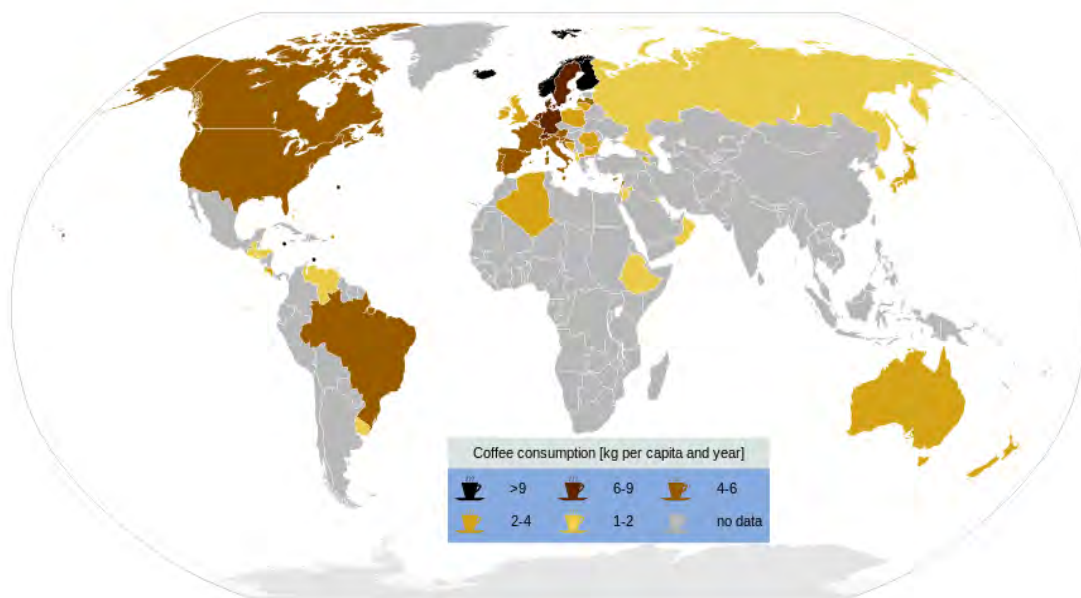
Τα καφεϊνούχα ποτά και ροφήματα, αποτελούν μια ευρέως διαδεδομένη κατηγορία προϊόντων σε παγκόσμιο επίπεδο. Απευθύνονται σε καταναλωτές όλων των ηλικιών –παιδιά, έφηβους και ενήλικες-, όλων των κοινωνικών τάξεων και των δύο φύλλων. Βέβαια, η ημερήσια κατανάλωση ποικίλει ανάλογα το προϊόν αλλά και τη χώρα κατανάλωσης. Ειδικότερα, στις Ηνωμένες Πολιτείες οι ενήλικες καταναλώνουν κατά μέσο όρο 4 mg / kg σωματικού βάρους (bw) / d καφεΐνης, που ισοδυναμεί με 280 mg / d για ένα άτομο 70 kg, ενώ μικρότερη είναι η ποσότητα σε εφήβους και παιδιά. Ο καφές προτιμάται κυρίως από ενήλικες, ενώ η «νέα γενιά» δείχνει μια προτίμηση στα ενεργειακά ποτά και τα καφεϊνούχα αναψυκτικά [3].

Στον Πίνακα 1, παρουσιάζεται η μέση ημερήσια πρόσληψη καφεΐνης από καφέ, τσάι και κακάο σε ενήλικες σε διάφορες χώρες. Αξίζει να σημειωθεί, ότι οι τιμές πιθανόν να παρουσιάζουν μια διακύμανση με την πραγματικότητα, καθώς η περιεκτικότητα σε καφεΐνη στον καφέ, το τσάι, το ματέ και το κακάο είναι πολύ μεταβλητή. Στις Ηνωμένες Πολιτείες, ο μέσος όρος των 4 mg / kg bw / d είναι αυξημένος σε σχέση με τα επίπεδα της Δημοκρατίας της Ιρλανδίας, ο οποίος είναι 3,05 mg / kg bw / d (ισοδυναμεί με 214 mg / d για ένα άτομο 70 kg). Η αναφερόμενη πρόσληψη στη Δανία είναι πολύ μεγαλύτερη με μέσο όρο 7 mg / kg bw/d. Η διακύμανση των τιμών που παρατηρείται ανάμεσα στις διάφορες χώρες, σχετίζεται με τη δημοτικότητα των καφεϊνούχων ροφημάτων στους διάφορους πολιτισμούς. Στις Ηνωμένες Πολιτείες και τον Καναδά, καθώς και σε πολλές ευρωπαϊκές χώρες όπως η Φινλανδία, η Δανία και η Ελβετία, η κατανάλωση καφέ είναι πολύ διαδεδομένη και αντιπροσωπεύει την πλειοψηφία της καθημερινής κατανάλωσης καφεΐνης στους ενήλικες, ενώ στο Ηνωμένο Βασίλειο οι καταναλωτές προτιμούν το τσάι. Επίσης, οι Ηνωμένες Πολιτείες αποτελούν το μεγαλύτερο

καταναλωτικό κοινό αναψυκτικών (πάνω από το 20% του παγκόσμιου συνόλου), και ακολουθούν το Μεξικό και η Χιλή. Σε χώρες της Λατινικής Αμερικής, όπως η Βραζιλία και η Αργεντινή, επικρατεί η κατανάλωση του καφέ και του yerba mate tea, λόγω της πολιτισμικής κληρονομιάς των συγκεκριμένων χωρών στην καλλιέργεια καφέ. Ένα αντίστοιχο φαινόμενο, αποτελεί η κατανάλωση τσαγιού στην Κίνα [3].

Η συγκεκριμένη ουσία αποτελεί τη μόνη ευρέως χρησιμοποιούμενη ψυχοδραστική ουσία στον κόσμο, η οποία είναι νόμιμα διαθέσιμη σε παιδιά και εφήβους. Το 75% των εφήβων στις ΗΠΑ καταναλώνουν τουλάχιστον ένα καφεϊνούχο ποτό κάθε μέρα (2006). Η απότομη αύξηση της κατανάλωσης καφεΐνης από τον ανήλικο πληθυσμό, έχει προκαλέσει εκφράσεις ανησυχίας τόσο στην επιστημονική βιβλιογραφία όσο και στα δημοφιλή μέσα μαζικής ενημέρωσης [12].

Οι πιο συνηθισμένες μορφές κατανάλωσης καφεΐνης στα παιδιά και τη νεολαία είναι τα ζαχαρούχα ποτά (SSB) όπως τα καφέ αναψυκτικά τύπου κόλα (30-55 mg καφεΐνης ανά 12 oz / 355 ml) και τα ενεργειακά ποτά, πολλά από τα οποία χαρακτηρίζονται από πολύ υψηλότερη συγκέντρωση καφεΐνης (70-130 mg καφεΐνης ανά 12 oz / 355 ml). Συγκριτικά, ένας κανονικός καφές espresso 1 oz / 30 ml περιέχει 40-75 mg καφεΐνης και ένα φλιτζάνι καφέ φίλτρου 12 oz / 355 ml από 145 έως 250 mg καφεΐνης[3].



**Εικόνα 6:** Χάρτης κατανάλωσης καφέ  
Ανατύπωση από: (<https://el.wikipedia.org>)

***Πίνακας 1: Κατανάλωση καφεΐνης σε διάφορες χώρες***  
*Ανατύπωση από: (<https://el.wikipedia.org>)*

Country	Adults (mg/d)
China	16
South Africa	40
Kenya	50
United States	168
Japan	169
United Kingdom	202
Canada	210
Australia	232
France	239
Switzerland	288
Brazil	300
Finland	329
Denmark	390

#### **1.4 Φαρμακοκινητική καφεΐνης**

Σύμφωνα με επιστημονικές μελέτες, καθώς και με ανακοίνωση της FDA το 2012, η μέτρια κατανάλωση καφεΐνης, δηλαδή 400 mg / ημέρα , για ένα υγιές ενήλικο άτομο, δεν επιφέρει αρνητικές επιπτώσεις. Σύμφωνα με την Health Canada, τα ασφαλή επίπεδα κατανάλωσης καφεΐνης για ανήλικα άτομα είναι 45-85 mg ημερησίως για 6-12 έτη και 2,5 mg / kg ημερησίως για άτομα άνω των 12 ετών, ενώ για έγκυες γυναίκες η επιτρεπόμενη δόση είναι μικρότερη των 300 mg / ημέρα. Εξαιρέση αποτελούν άτομα, τα οποία λόγω επαγγελματικών υποχρεώσεων παρουσιάζουν μειωμένες ώρες ύπνου και αυξημένες σωματικές ανάγκες. Στη συγκεκριμένη περίπτωση, η επιτρεπόμενη ημερήσια δόση είναι 1000 mg – ποσότητα η οποία είναι δύσκολο να προσληφθεί αποκλειστικά από ποτά ή ροφήματα[2].

Η περιεκτικότητα των ποτών και ροφημάτων σε καφεΐνη παρουσιάζει μεγάλη ποικιλία, ανάλογα με τη μέθοδο παρασκευής, το μέγεθος των μερίδων και το μέρος που καταναλώνεται. Για τον καφέ η ποσότητα καφεΐνης είναι 92 έως 120 mg / μερίδα, για το τσάι 34 σε 65 mg / μερίδα, και για τα αναψυκτικά 34 έως 47 mg / μερίδα. Επομένως, απαιτούνται περίπου 50-100 συνηθισμένα φλιτζάνια καφέ για να δημιουργηθεί μια θανατηφόρα δόση. Ωστόσο, η καθαρή σε σκόνη καφεΐνη, η οποία

διατίθεται ως συμπλήρωμα διατροφής, μπορεί να είναι θανατηφόρα σε ποσότητες μεγέθους κουταλιού [6, 3].

Η πρόσληψη υπερβολικής δόσης καφεΐνης συσχετίζεται με άγχος, πονοκεφάλους, ναυτία και ανησυχία. Παρενέργειες, όμως, όπως πονοκέφαλος, κόπωση, υπνηλία, παρατηρούνται και κατά την απότομη διακοπή λήψης καφεΐνης, λόγω της ικανότητας εξάρτησης που εμφανίζει. Η κατανάλωση καφέ, και γενικότερα ροφημάτων πλούσια σε καφεΐνη, έχει αποδειχθεί ότι συμβάλλει στην απώλεια βάρους, στην ανοχή στη γλυκόζη και μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη τύπου II. Επίσης, περιορίζει την πιθανότητα εμφάνισης της νόσου του Πάρκινσον και συμβάλλει στη βελτίωση των συμπτωμάτων της συγκεκριμένης νόσου, ενώ μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου σε ποικίλα σημεία. Η καφεΐνη έχει συνδεθεί με την αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης υπέρτασης και καρδιαγγειακής νόσου [1,2,11].

Η σωστή και προσεκτική κατανάλωση των προϊόντων που περιέχουν καφεΐνη, δεν παρουσιάζει δυσάρεστες παρενέργειες. Η λήψη μέτριας ποσότητας της ουσίας, προκαλεί διέγερση του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) και παροδική αύξηση της αρτηριακής πίεσης. Η μακροχρόνια πρόσληψη της καφεΐνης μπορεί ωστόσο να οδηγήσει σε φαρμακολογική ανοχή ορισμένων επιδράσεων του ΚΝΣ. Η υπερβολική ποσότητα καφεΐνης (> 2000 mg) προκαλεί τοξικές παρενέργειες, όπως ναυτία, έμετο, ταχυκαρδία, σοβαρή υπέρταση, αρρυθμία, επιληπτικές κρίσεις και ακόμη και θάνατο. [5].

Οι προβληματισμοί που δημιουργούνται σχετικά με την ανεκτικότητα του οργανισμού, αφορούν σε διατροφικά συμπληρώματα που περιέχουν καφεΐνη. Όπως, προαναφέρθηκε, η καφεΐνη προκαλεί παρενέργειες όταν συνδυαστεί με άλλες φαρμακευτικές ουσίες. Στην περίπτωση των συγκεκριμένων σκευασμάτων, η καφεΐνη αυξάνει τις φαρμακολογικές επιδράσεις των συμπαθομιμητικών αμινών. Τα «φακελάκια αμφεταμίνης» αποτελούν έναν αντίστοιχο συνθετικό συνδυασμό καφεΐνης, φαινυλοπροπανολαμίνης και εφεδρίνης και συνδέονται με σοβαρές παρενέργειες, όπως έμφραγμα του μυοκαρδίου, εγκεφαλικά επεισόδια, επιληπτικές κρίσεις και ψυχώσεις. Λόγω των συγκεκριμένων παρενεργειών, απαγορεύτηκε η κυκλοφορία αντίστοιχων σκευασμάτων [5].

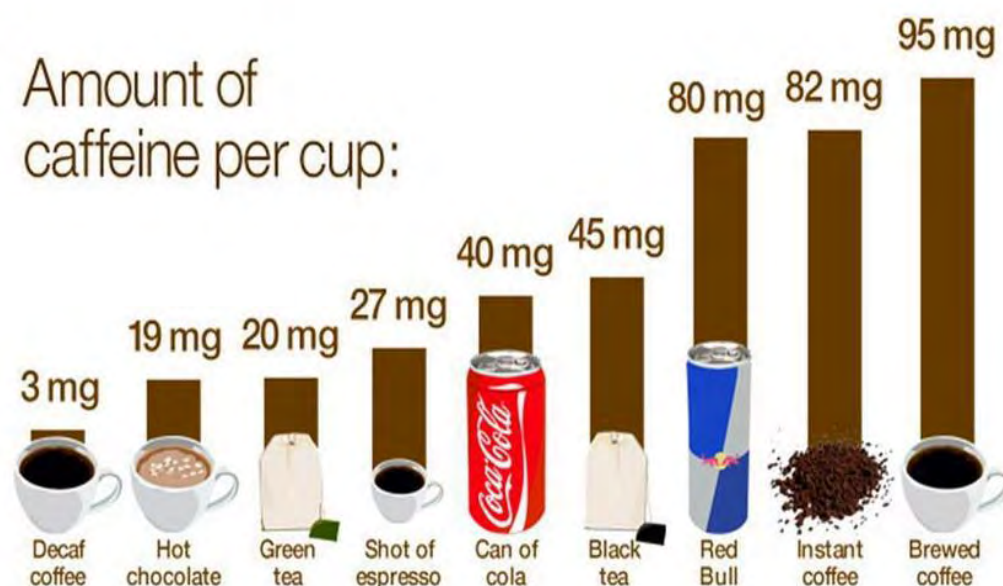
Αξιοσημείωτη είναι η εσφαλμένη εντύπωση, ότι η υψηλή πρόσληψη καφεΐνης κατά την εγκυμοσύνη οδηγεί σε αποβολή του εμβρύου. Ο συνδυασμός καφεΐνης, καπνίσματος και κατανάλωσης αλκοόλ, φαίνεται ότι είναι υπαίτιος για αποβολές. Επίσης, αρκετές μελέτες έχουν αποδείξει ότι μεταβολίτες της καφεΐνης και όχι η ουσία, προκαλούν επιβλαβείς αναπαραγωγικές και περιγεννητικές επιπλοκές. Πιο συγκεκριμένα, αποδείχθηκε ότι η παραξανθίνη- πρωτεΐων μεταβολίτης της καφεΐνης- επιβράδυνε την ανάπτυξη του εμβρύου μόνο σε μητέρες καπνίστριες. Οι περισσότερες έγκυες γυναίκες, κατά το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, παρουσιάζουν μια αποστροφή στα ποτά και ροφήματα που περιέχουν καφεΐνη, με αποτέλεσμα να μειώνεται η ποσότητα της ουσίας που προσλαμβάνεται από τον οργανισμό[6].



**Πίνακας 2:** Περιεκτικότητα σε καφεΐνη διάφορων προϊόντων

Ανατύπωση από: (<http://www.mothersblog.gr/>)

Προϊόν	Περιεκτικότητα σε καφεΐνη (mg)
Ελληνικός καφές (50mL)	40mg
Φραπέ (200mL)	140mg
Φραπέ ντεκαφεϊνέ (200mL)	2mg
Καφές φίλτρου (200mL)	100-180mg
Εσπρέσο (30mL)	30-40mg
Σοκολάτα υγείας (100g)	70mg
Σοκολάτα γάλακτος (100g)	25mg
Ρόφημα κακάο (200mL)	10mg
Μαύρο τσάι (240mL)	50mg
Πράσινο τσάι (240mL)	60mg
Αναψυκτικό τύπου cola (500mL)	35mg



**Εικόνα 7:** Διάγραμμα περιεκτικότητας καφεΐνης

Ανατύπωση από: (<http://detoxnews.gr/-p555-169.htm>)

## **1.5 Μεταβολισμός της καφεΐνης**

Ο μεταβολισμός των μεθυλξανθινών εξαρτάται από την ηλικία του ατόμου. Η καφεΐνη διαχέεται σε όλο τον οργανισμό και σε σύντομο χρονικό διάστημα εισέρχεται στον εγκέφαλο. Είναι εξαιρετικά ευδιάλυτη στα λιπίδια, γεγονός που ευνοεί τη γρήγορη διείσδυση στον εγκέφαλο. Σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες, η συγκέντρωση της ουσίας στο πλάσμα του αίματος αλλά και στον εγκέφαλο, είναι ανάλογη με τη δόση καφεΐνης που χορηγήθηκε 1 ώρα πριν. Επομένως, εύκολα μπορεί να προσδιοριστεί η συγκέντρωση της καφεΐνης και των μεταβολιτών της στον εγκέφαλο[1].

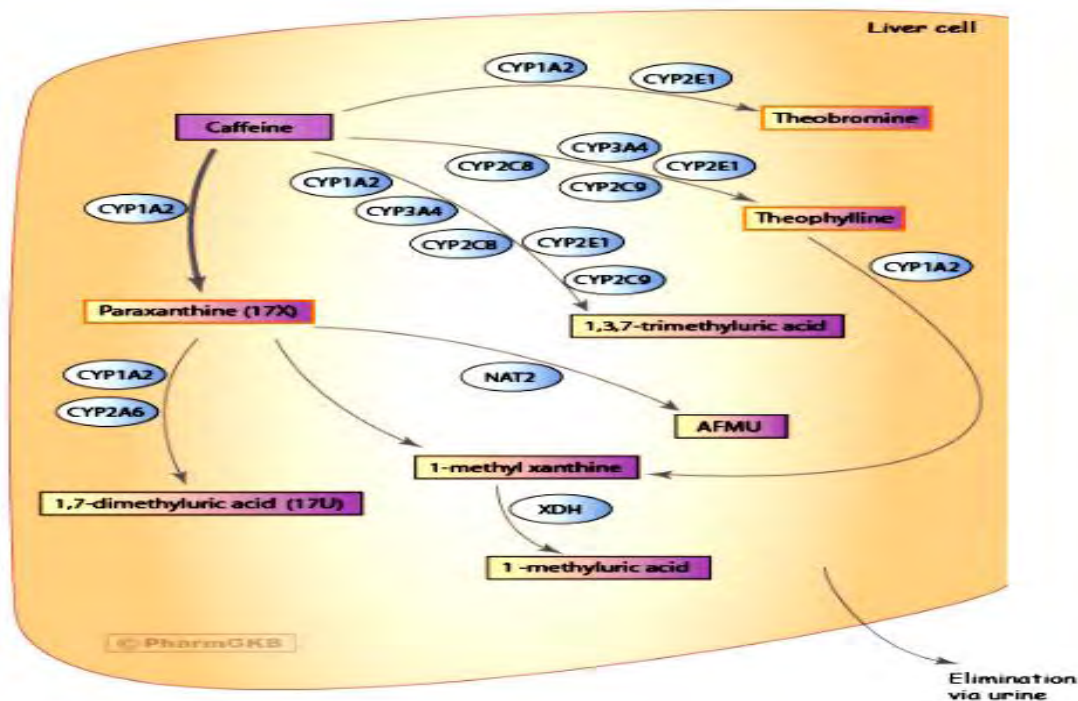
Η καφεΐνη απορροφάται σε σύντομο χρονικό διάστημα από το γαστρεντερικό σωλήνα. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα επιτυγχάνονται εντός 15-60 λεπτών μετά την πρόσληψη, αλλά μπορούν να διαρκέσουν μέχρι 120 λεπτά μετά την κατάποση. Ο μεταβολισμός πρώτης διέλευσης εμφανίζεται επειδή οι στοματικοί παράγοντες απορροφώνται μέσω του λεπτού εντέρου στην κυκλοφορία της πυλαίας όπου ο αρχικός μεταβολισμός από το ισοένζυμο του CYP450 εμφανίζεται στο τοίχωμα του εντέρου και στο ήπαρ προτού εισέλθει στη συστηματική κυκλοφορία. Δεδομένου ότι υπάρχει ελάχιστη επίδραση πρώτης διέλευσης για την καφεΐνη, μόλις απορροφηθεί, εισέρχεται εύκολα σε όλους τους ιστούς του σώματος και διασχίζει ελεύθερα τους πλακουντιακούς και αιματοεγκεφαλικούς φραγμούς. Η καφεΐνη και οι κύριοι μεταβολίτες της, η παραξανθίνη, η θεοβρωμίνη και η θεοφυλλίνη είναι ανιχνεύσιμες σε όλα τα υγρά του σώματος και στο αίμα του ομφάλιου λώρου. Η καφεΐνη εξαλείφεται από το σώμα όλη τη νύχτα, αλλά ορισμένοι κύριοι μεταβολίτες (θεοφυλλίνη και θεοβρωμίνη) έχουν μακρύτερους χρόνους ημιζωής [6].

Η καφεΐνη παρουσιάζει χρόνο ημιζωής 2-4, 5 ώρες, με μέγιστη τιμή τις 12 ώρες. Μεταβολίζεται στο ήπαρ από τα ηπατικά μικροσωμικά συστήματα ενζύμων σε διμεθυλοξανθίνες. Το κύριο ένζυμο που εμπλέκεται στον μεταβολισμό της καφεΐνης είναι το κυτόχρωμα P450 1A2 (CYP1A2), που αντιπροσωπεύει περίπου το 95% της κάθαρσης της καφεΐνης. Ο ρυθμός μεταβολισμού της καφεΐνης ελέγχεται από το CYP1A2 και σε μικρότερο βαθμό από την οξειδάση ξανθίνης (XO) και την N-ακετυλοτρανσφεράση 2 (NAT2).

Η παραξανθίνη, αποτελεί τον κύριο μεταβολίτη της καφεΐνης, και παρουσιάζει παρόμοια δομή και χρόνο ημιζωής με την καφεΐνη. Ανιχνεύεται εύκολα στα ούρα και τον ορό. Παρουσιάζει χαμηλό επίπεδο μεταβολισμού, καθώς το 60% της ουσίας απεκκρίνεται αμετάβλητο. Οι συγκεντρώσεις της παραξανθίνης στο πλάσμα σημειώνουν χαμηλό μεταβολικό ρυθμό. Ο μεταβολισμός της παραξανθίνης αποτελείται από δυο βασικές αντιδράσεις. Κατά την πρώτη αντίδραση παράγεται η 8-υδροξυπαραξανθίνη και κατά τη δεύτερη η 7-απομεθυλίωση της παραξανθίνης, η οποία οδηγεί σε τρεις μεταβολίτες: 1-μεθυλξανθίνη, 1-μεθυλουρία και 5-ακετυλαμινο-6-φορμυλαμινο-3-μεθυλουρακίλη (AFMU). Η AFMU αντιπροσωπεύει το 67% του μεταβολισμού της παραξανθίνης και μετατρέπεται σε 5-ακετυλ-6-αμινο-3-μεθυλουρακίλη (AAMU), η οποία ανιχνεύεται εύκολα στα ούρα [6].

Η θεοβρωμίνη αποτελεί δραστικό μεταβολίτη της καφεΐνης, ο οποίος απορροφάται με γρήγορο ρυθμό, ενώ το 50% απεκκρίνεται στα ούρα κατά τις πρώτες ώρες. Προκαλεί αυξημένη διούρηση, διέγερση του καρδιαγγειακού συστήματος, χαλάρωση λείων μυών και αυξημένη αδενική έκκριση. Το βασικότερο ένζυμο που συμμετέχει στο μεταβολισμό της θεοβρωμίνης είναι το ένζυμο CYP1A2, ενώ σε μικρότερο βαθμό συμμετέχει το CYP2E1. Ο χρόνος ημιζωής κυμαίνεται από 7,2 - 11,5 ώρες. Η κάθαρση του πλάσματος αναφέρθηκε ότι είναι 33% υψηλότερη στους καπνιστές από ό, τι σε μη καπνιστές [6].

Η θεοφυλλίνη είναι δομικά παρόμοια με την καφεΐνη, με τη μόνη διαφορά η έλλειψη μιας επιπλέον ομάδας N-μεθυλίου. Παρουσιάζει παρόμοια φαρμακευτική συμπεριφορά, αλλά ισχυρότερη τοξικολογική. Ο χρόνος ημιζωής της είναι μεγαλύτερος σε σχέση με την καφεΐνη (3-9 ώρες). Η απέκκριση της πραγματοποιείται μέσω νεφρικής και μεταβολικής κάθαρσης, ενώ στο μεταβολικό μονοπάτι συμμετέχει κυρίως το CYP1A2 με N-απομεθυλίωση προς μονομεθυλοξανθίνες και 8-υδροξυλίωση με 1,3-διμεθυλο-ουρικό οξύ. Οι υψηλότερες συγκεντρώσεις θεοφυλλίνης στο πλάσμα οδηγούν σε μειωμένη μεταβολική κάθαρση και αυξημένη νεφρική κάθαρση. Αρκετοί εξωγενείς παράγοντες επηρεάζουν τους ρυθμούς μεταβολισμού και απέκκρισης, όπως το κάπνισμα τσιγάρων (αύξηση απέκκρισης), οι ιογενείς λοιμώξεις, οι ηπατικές και καρδιακές παθήσεις, η εγκυμοσύνη, τα τρόφιμα και η συνακόλουθη χρήση ναρκωτικών [6].



**Εικόνα 8:** Μεταβολικό μονοπάτι καφεΐνης και μεταβολιτών της

Ανατύπωση από: (<https://www.pharmgkb.org/pathway/PA165884757>)

### ❖ *Μεταβολισμός πλακούντα / εμβρύου*

Η καφεΐνη διαπερνά τον πλακούντα και μέσω του αμνιακού υγρού εισέρχεται στο έμβρυο. Η έλλειψη του ενζύμου CYP1A2 και άλλων ηπατικών ενζύμων τόσο από τον πλακούντα όσο και από το έμβρυο, καθιστά αδύνατο το μεταβολισμό της καφεΐνης και των μεταβολιτών της, με αποτέλεσμα το έμβρυο να εκτίθεται στις συγκεκριμένες ουσίες για μεγάλη περίοδο της ενδομήτριας ζωής. Λόγω της έλλειψης των απαραίτητων ενζύμων, παρατηρείται η χρήση της νεφρικής απέκκρισης για την καφεΐνη και της θεοφυλλίνης στα βρέφη, μέχρι την ηλικία των 8 μηνών. Η μειωμένη αποτελεσματικότητα της νεφρικής απέκκρισης, μειώνει το συνολικό μεταβολισμό της καφεΐνης στο έμβρυο. Στα νεογνά, το 80% έως 90% της καφεΐνης εκκρίνεται στα ούρα ενώ η απέκκριση της θεοφυλλίνης είναι λιγότερο πλήρης ( το 50% απομακρύνεται αμετάβλητο στα νεογνά) [6].

Η πρόσληψη καφεΐνης κατά την εγκυμοσύνη, επάγει την απελευθέρωση κατεχολαμινών, ιδιαίτερα της επινεφρίνης. Επίσης αναστέλλει τη δράση της φωσφοδιεστεράσης, η οποία αποτελεί ένα απαραίτητο ένζυμο για την ομοιόμορφη κατανομή του κυκλικού AMP (cAMP). Συσσώρευση του κυκλικού AMP προκαλεί επιπλοκές στην κυτταρική διαίρεση αλλά και αγγειοσυστολή της μήτρας. Μειωμένη ροή αίματος στη μήτρα, προκαλεί αύξηση της εκχύλισης οξυγόνου και θρεπτικών ουσιών, προκαλώντας επιπλοκές στην εμβρυϊκή οξυγόνωση και τη διατροφή. Σε μια πρόσφατη μελέτη, πρόωρα ελλειποβαρή βρέφη εκτέθηκαν σε καφεΐνη, με αποτέλεσμα την αυξημένη κατανάλωση οξυγόνου και τη μείωση του σωματικού βάρους [6].

### ❖ *Παράγοντες που επηρεάζουν τον μεταβολισμό της καφεΐνης*

Η εγκυμοσύνη καθώς και το κάπνισμα, αποτελούν τους βασικότερους παράγοντες που επηρεάζουν το μεταβολισμό της ουσίας. Η δράση τους είναι αντίστροφη, καθώς η εγκυμοσύνη επιβραδύνει τη διαδικασία του μεταβολισμού, ενώ το κάπνισμα ενισχύει το ρυθμό της αντίδρασης. Ο χρόνος ημιζωής της καφεΐνης αυξάνεται σε 10 ώρες κατά την 17<sup>η</sup> εβδομάδα κύησης, ενώ μέχρι το τέλος της εγκυμοσύνης φτάνει μέχρι τις 18 ώρες, γεγονός που προκαλεί τη συσσώρευση της ουσίας στο σώμα της εγκύου. Πιθανή αιτία της αύξησης του χρόνου ημιζωής, είναι η περιορισμένη δραστηριότητα του ενζύμου NAT2 κατά την πρώιμη εγκυμοσύνη και του CYP1A2 κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, κύρια ένζυμα του μεταβολισμού της ουσίας. Οι πολυκυκλικοί αρωματικοί υδρογονάνθρακες- κύρια συστατικά του καπνού του τσιγάρου- αυξάνουν τη δραστηριότητα των ηπατικών ενζύμων, με αποτέλεσμα να επιταχύνεται ο μεταβολισμός της καφεΐνης και πιο συγκεκριμένα, το πρώτο και δεύτερο στάδιο απομεθυλίωσης, μέσω της επαγωγής ηπατικών μικροσωμικών οξειδωτικών ενζύμων [6].

Οι ηπατικές διαταραχές, η χρήση αντισυλληπτικών χαπιών per os και η ωχρινική φάση του εμμηνορροϊκού κύκλου, επιβραδύνουν τη διαδικασία του μεταβολισμού, καθώς επίσης και η χορήγηση αρκετών φαρμακευτικών ουσιών, όπως η φλουβοξαμίνη (αναστολέας επαναπρόσληψης σεροτονίνης), η μεξελετίνη (ένα αντιαρρυθμικό), η κλοζαπίνη (αντιψυχωσική), η φουραφυλλίνη και η θεοφυλλίνη (βρογχοδιασταλτικά) και η ενοξασίνη (μια κινολόνη). Η κατανάλωση συγκεκριμένων λαχανικών (αγριόχορτα, σέλινο, μαϊντανός, καρότα), έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τη δραστηριότητα του CYP1A2, επιβραδύνοντας με αυτό τον τρόπο τον μεταβολισμό της καφεΐνης. Αντίστοιχα, η κατανάλωση λαχανικών, τα οποία ενισχύουν τη δράση του CYP1A2 (ραπανάκι, μπρόκολο, κουνουπίδι, λάχανο) και επομένως επιταχύνουν τον μεταβολισμό της καφεΐνης [6].

Ένας εξίσου σημαντικός παράγοντας που επηρεάζει τον μεταβολισμό της καφεΐνης αποτελούν οι γενετικές μεταλλάξεις. Γενετικοί πολυμορφισμοί στο γονίδιο του CYP1A2 επάγουν ή αναστέλλουν τη δράση του ενζύμου. Πρόσφατες μελέτες διαχώρισαν τα άτομα που φέρουν τους γενετικούς πολυμορφισμούς, σε αργούς (μεταλλαγμένο αλληλόμορφο) ή ταχείς (άγριου τύπου) μεταβολίτες. Επίσης, ταυτοποιήθηκε η ύπαρξη ενός πολυμορφισμού νουκλεοτιδίων (SNP), το οποίο αναστέλλει τη δράση του CYP1A2 στους Ιάπωνες καπνιστές [6].

## **1.6 Μεταγωγικά μονοπάτια στα οποία συμμετέχει η καφεΐνη**

Αρκετές μελέτες, καταδεικνύουν ότι η καφεΐνη διεγείρει πολλαπλούς κύριους ρυθμιστές ενεργειακών κυττάρων, συμπεριλαμβανομένης της πρωτεΐνης κινάσης ενεργοποιημένης με AMP (AMPK) και της κινάσης II (CaMKII) που εξαρτάται από το μονοπάτι  $\text{Ca}^{2+}$  / καλμοδουλίνη. Επίσης, επάγει τον ενεργοποιητή του πολλαπλασιαστή του υπεροξειδικού πολλαπλασιαστή υποδοχέα PGC-1α και τη μιτοχονδριακή βιογένεση [7].

Η καφεΐνη δρα ως αναστολέας των υποδοχέων αδενοσίνης, και πιο συγκεκριμένα των A1 και A2a. Υποδοχείς A1 εντοπίζονται στην περιοχή του εγκεφάλου, και συγκεκριμένα στο φλοιό, στην παρεγκεφαλίδα και στον υπόκαμπο. Προκαλούν αναστολή της αδενυλικής κυκλάσης και των διαύλων ασβεστίου αλλά και ενεργοποίηση διαύλων καλίου και φωσφολιπασών. Επιπλοκές στον υποδοχέα A1, προκαλούν μια σειρά γεγονότων τα οποία εκδηλώνονται ως αυξημένη επιθετικότητα και ανησυχία. Οι A2a υποδοχείς εντοπίζονται στα βασικά γάγγλια και ενεργοποιούν το μονοπάτι της αδενυλικής κυκλάσης Gs. Επιπρόσθετα, η αναστολή των A1 και A2a υποδοχέων σχετίζεται και με διαταραχές στον ύπνο. Η αδενοσίνη αποτελεί έναν ομοιοστατικό παράγοντα του ύπνου που προάγει τη διαδικασία του, τόσο κατά τη διάρκεια του ύπνου όσο και κατά τη διάρκεια της ημέρας [8].

Πριν το σχηματισμό σύναψης, η καφεΐνη μειώνει την απελευθέρωση των συναπτικών κυψελίδων ενώ μετά τη δημιουργία σύναψης σταθεροποιεί το μαγνήσιο στον υποδοχέα N-μεθυλ-D-ασπαρτικού (NMDA), γεγονός που συσχετίζεται με τη λειτουργία μνήμης. Η ενεργοποίηση των υποδοχέων

NMDA έχει σαν αποτέλεσμα το άνοιγμα ενός καναλιού ιόντων, το οποίο αποτελεί σημαντικό κυτταρικό μηχανισμό για μάθηση και μνήμη. Επομένως, η δράση του υποδοχέα NMDA επηρεάζεται από πολλά ψυχοδραστικά φάρμακα όπως η φανκυκλιδίνη, η αλκοόλη (αιθανόλη) και η δεξτρομεθορφάνη, αναισθητικά όπως η κεταμίνη και το νιτρόδες οξείδιο. Και η καφεΐνη είναι ένας ψυχοδραστικός παράγοντας, ο οποίος μπορεί να δράσει μέσω αυτού του υποδοχέα [9].

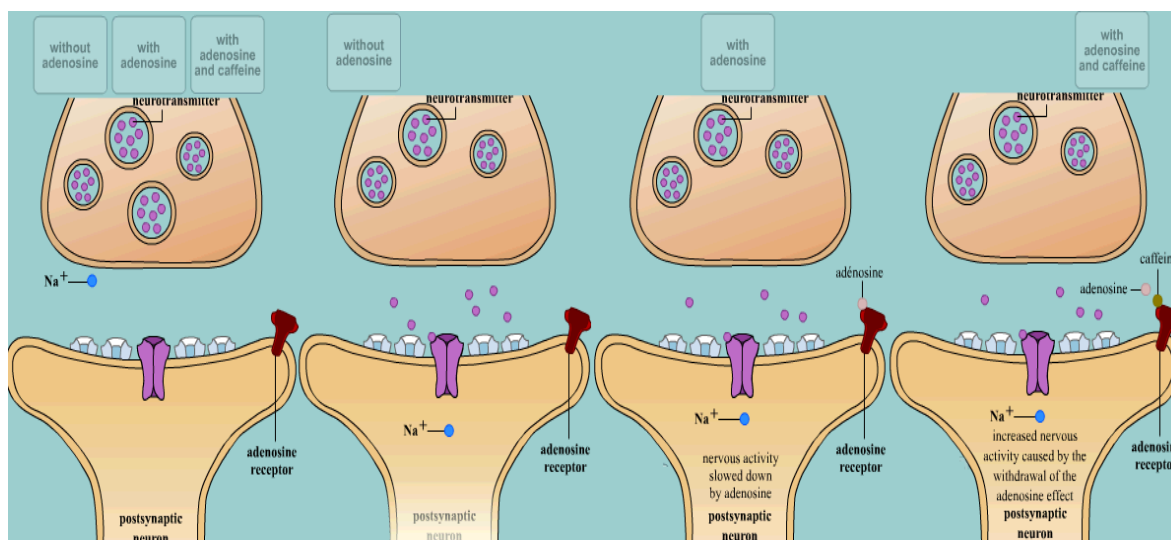
Η καφεΐνη αναστέλλοντας τους υποδοχείς της αδενοσίνης δρα νευροπροστατευτικά. Η υπερβολική χορήγηση, όμως, προκαλεί σημαντικές νευρικές παρενέργειες. Επίσης, διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στη ρύθμιση των επιπέδων διάφορων νευροδιαβιβαστών, όπως η ακετυλοχολίνη, η γλουταμίνη, η σεροτονίνη, η νοραδρεναλίνη και η ντοπαμίνη. Παράλληλα, αναστέλλει την ακετυλοχολινεστεράση (AChE) αυξάνοντας τη χολινεργική διαβίβαση και τη δραστηριότητα των συνάψεων. Επίσης, αυξάνονται και τα επίπεδα σεροτονίνης καθώς και των υποδοχέων της, ενώ καταστέλλει τη γλουταμινεργική διαβίβαση. Τέλος, επηρεάζεται και το αδρενεργικό-ντοπαμινικό σύστημα, και πιο συγκεκριμένα αυξάνεται η δράση της ντοπαμίνης στους D2 ντοπαμινικούς υποδοχείς του εγκεφάλου[10].

Επίσης, πειραματικές μελέτες έχουν αποδείξει την επαγωγή της μεταγραφής του νευροτροφικού παράγοντα BDNF από την καφεΐνη. Η καφεΐνη συμμετέχει στην απελευθέρωση του ασβεστίου από υποδοχείς ρυανιδίνης, με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση του μεταγραφικού παράγοντα CREB, ο οποίος με τη σειρά του δρα σε CRE στοιχεία του γονιδιώματος και οδηγεί σε αυξημένη έκφραση του BDNF. Ο συγκεκριμένος παράγοντας ενισχύει λειτουργίες του αναπτυσσόμενου εγκεφάλου, όπως η μάθηση, η μνήμη, γεγονός που εξηγεί τις ευνοϊκές δράσεις της καφεΐνης [10].

Οι απόψεις για την επίδραση της καφεΐνης στην παραγωγή μυελίνης δίστανται. Η παροδική αναστολή των γλοιακών αστροκυττάρων φαίνεται να είναι δόσοεξαρτώμενη και να επιτελείται μέσω των A2a υποδοχέων αδενοσίνης. Επομένως, η καφεΐνη αναστέλλοντας τη δράση των A2a υποδοχέων αδενοσίνης μειώνει τη σύνθεση χοληστερόλης, η οποία αποτελεί βασικό συστατικό των κυτταρικών μεμβρανών, καθώς και της μυελίνης. Επομένως, η χορήγηση καφεΐνης στον αναπτυσσόμενο εγκέφαλο μπορεί να προκαλέσει σημαντικές επιπτώσεις στην παραγωγή τόσο των κυτταρικών μεμβρανών όσο και της μυελίνης. Σύμφωνα με άλλες μελέτες, η καφεΐνη επάγει την παραγωγή μυελίνης, προστατεύοντας τον εγκέφαλο από την υποξία, η οποία οδηγεί σε ενεργοποίηση των A1 υποδοχέων αδενοσίνης, οι οποίοι αναστέλλουν τη διαφοροποίηση των αστροκυττάρων που παράγουν μυελίνη. Συνεπώς, η αναστολή των A1 υποδοχέων από την καφεΐνη ενισχύει την παραγωγή μυελίνης [10].

Θεραπεία με ενέσεις καφεΐνης οδήγησε σε αυξημένο δενδριτικό μήκος των πυραμιδικών νευρώνων του τρίτου στρώματος του προμετωπιαίου φλοιού, ο οποίος συνδέεται με γνωσιακές λειτουργίες, εξηγώντας έτσι τα γνωσιακά οφέλη που προσφέρει η καφεΐνη. Παρόλα αυτά, αποτελέσματα από

άλλες μελέτες υποδηλώνουν αυξημένο κυτταρικό θάνατο σε διάφορες περιοχές του εγκεφάλου, ύστερα από χορήγηση καφεΐνης [10].



**Εικόνα 9:** Καφεΐνη και υποδοχείς αδενοσίνης

Ανατύπωση από: (<https://pages.stolaf.edu/writ211-lehnc/2016/04/13/a-proven-performance-booster-caffeine/>)

## **1.7 Επιπτώσεις της καφεΐνης στην υγεία του ανθρώπου**

Η κατανάλωση καφεΐνης και ειδικότερα καφέ, έχει συνδεθεί με τον κίνδυνο εμφάνισης ορισμένων νευροεκφυλιστικών ασθενειών όπως η νόσος του Πάρκινσον (PD) και η νόσος του Alzheimer (AD). Υπάρχουν στοιχεία που υποδηλώνουν τη συσχέτιση των αντιοξειδωτικών συστατικών του καφέ με το γονίδιο του γλουταμικού υποδοχέα (GRIN2A) στη νόσο του Πάρκινσον. Μελέτες έδειξαν, ότι αυξημένη συγκέντρωση καφεΐνης στο αίμα μπορεί να λειτουργεί προστατευτικά κατά της νοητικής εξασθένησης / εκφύλισης και της άνοιας. Συγκεκριμένα, έχει προταθεί η προστατευτική επίδραση του καφέ και του τσαγιού για την πρόληψη της άνοιας και της AD[10].

Τα συστατικά του καφέ, όπως το χλωρογενικό οξύ (CGA), η καφεΐνη, η καφεστόλη, η καχεόλη και η τριγωνελίνη, έχουν όλα αντιοξειδωτικό ή αντιφλεγμονώδες δυναμικό, με αποτέλεσμα να διαθέτουν την ικανότητα προστασίας του οργανισμού από διάφορες νευρικές βλάβες. Χαρακτηριστικά παραδείγματα τέτοιων ειδών βλαβών θεωρούνται η υποξική-ισχαιμική εγκεφαλική βλάβη, AD, τη νόσο του Huntington (HD) και την PD. Οι συγκεκριμένες ασθένειες συνδέονται με τη νευροτοξικότητα του L-γλουταμικού, δηλαδή του κύριου διεγερτικού νευροδιαβιβαστή στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) [9].

Τα αντιφλεγμονώδη συστατικά του καφέ, όπως η καφεόλη, συμβάλλουν στη ρύθμιση των επιπέδων του ενζύμου αιμοξυγενάση-1 (HO-1) μέσω των μεταγωγικών μονοπατιών PI3K και p38 / Nrf2. Πρόκειται για ένα ένζυμο με ισχυρά αντιφλεγμονώδη και αντιοξειδωτικά αποτελέσματα. Η ρύθμιση των επιπέδων του αποτελεί σημείο ζωτικής σημασίας, καθώς ένας μη κυτταροτοξικός φαρμακολογικός επαγωγέας του HO-1 μπορεί να μεγιστοποιήσει το εγγενές αντιοξειδωτικό δυναμικό διαφόρων κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων των νευρικών κυττάρων [9].

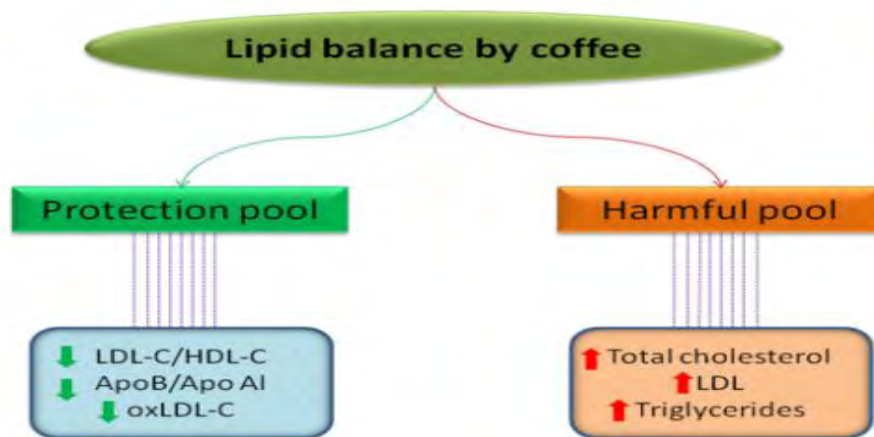
Όπως προαναφέρθηκε, τα συστατικά του καφέ παρουσιάζουν αντιοξειδωτική και αντιφλεγμονώδη δράση. Οι φλεγμονώδεις αποκρίσεις έχουν ευεργετικό ή καταστροφικό χαρακτήρα. Πιο συγκεκριμένα, η οξεία φλεγμονή είναι ευεργετική καθώς δρα ως πρωταρχική άμυνα κατά της μόλυνσης και των αλλεργιογόνων στη διαδικασία επούλωσης, ενώ οι χρόνιες φλεγμονές είναι επιβλαβείς λόγω του εκτεταμένου χρόνου φλεγμονής τους. Παρόλα αυτά, μια οξεία φλεγμονή μπορεί να προκαλέσει μια χρόνια αντίδραση, καθώς τα μονοκύτταρα παραμένουν στην περιοχή, εκκρίνουν κυτοκίνες και χημειοκίνες και διεγείρουν περαιτέρω απόκριση μακροφάγων, επιτρέποντας συνεχή ροή χημειοκινών και κυτοκινών. Η χρόνια αντίδραση μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας [9].

Η καφεστόλη και η καφεόλη, ξεχωριστά ή σε συνδυασμό, ευθύνονται για την αύξηση της ολικής χοληστερόλης (TC) και της λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας (LDL). Αρχικά αυξάνεται η συγκέντρωση της πρωτεΐνης μεταφοράς εστεράσης χοληστερόλης (CETP), η οποία, με τη σειρά της, αυξάνει την LDL. Τα αντιοξειδωτικά συστατικά του καφέ ενδέχεται να επιτελούν τον ρόλο της οξείδωσης / υπεροξείδωσης κατά των λιπιδίων, επομένως προστατεύονται τα μόρια λιπιδίου (LDL) από οξειδωτική βλάβη [9].

Η κατανάλωση καφέ έχει συσχετιστεί και με την ασθένεια του διαβήτη. Η καφεΐνη που περιέχεται στο ρόφημα, αυξάνει τη γλυκαιμική απόκριση, γεγονός που αντιμετωπίζεται από άλλα συστατικά του ροφήματος, όπως CGAs, άλλες φαινολικές ενώσεις, μαγνήσιο και τριγωνελλίνη, τα οποία έχουν την ικανότητα να μεταβάλλουν την απορρόφηση και το μεταβολισμό της γλυκόζης, να αυξάνουν την απελευθέρωση ινκρετίνης και την ευαισθησία προς την ινσουλίνη [9].

Η καφεΐνη έχει «ενοχοποιηθεί» για τη μείωση της απορρόφησης ασβεστίου ( $\text{Ca}^{2+}$ ) στο γαστρεντερικό σωλήνα (GIT). Επομένως, η κατανάλωσή της δεν ενδείκνυται για ασθενείς με οστεοπόρωση, οι οποίοι πρέπει να λαμβάνουν αυξημένη δόση ασβεστίου και βιταμίνης D. Η μειωμένη απορρόφηση του  $\text{Ca}^{2+}$  οφείλεται στα όξινα συστατικά που προκύπτουν από την αντίδραση μεταβολισμού του καφέ και από την ταχεία απέκκρισή τους στα ούρα [9].





**Εικόνα 10:** Ισορροπία λιπιδίων του καφέ

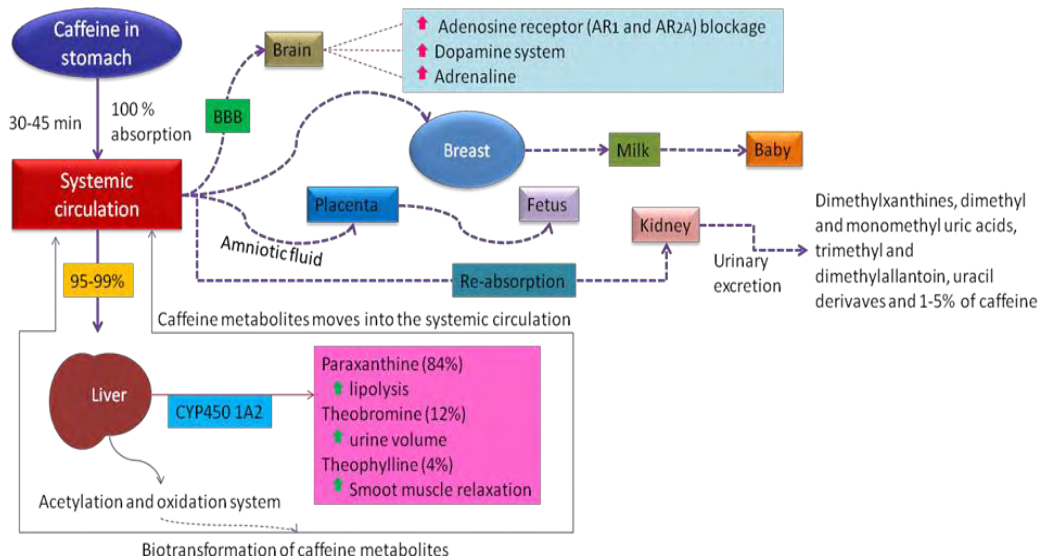
Ανατύπωση από: (<https://innovareacademics.in/journals/index.php/ijpps/article/view/9857/4997>)

Η προφλεγμονώδης δράση της καφεΐνης θεωρείται ότι συνδέεται με την αντικαρκινική ιδιότητα της. Η καφεΐνη, όταν χορηγείται σε μεγάλες δόσεις, δεν λειτουργεί ως αναστολέας φωσφοδιεστεράσης, γεγονός που έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της ενδοκυτταρικά διαθέσιμης ποσότητας του cAMP. Η καφεΐνη μπορεί στη συνέχεια να δράσει ως προ-φλεγμονώδης παράγοντας. Επίσης, τα αντιοξειδωτικά διτερπένια σε υψηλή συγκέντρωση διαπερνούν εύκολα τα κυτταρικά τοιχώματα και τις μεμβράνες του πλάσματος, και σχετίζονται κυρίως με τα κυτο- / γονιδιοτοξικά και όχι με τα μεταλλαξιογόνα δυναμικά. Με το συγκεκριμένο τρόπο δρα η καχεόλη και η καφεστόλη [9].

Ο καρκίνος του μαστού φαίνεται να παρουσιάζει συσχέτιση με την κατανάλωση του ροφήματος του καφέ. Παρόλο που η εμφάνιση του είναι περισσότερο συχνή σε γυναίκες των βιομηχανοποιημένων χωρών, η πρόσληψη καφέ μειώνει την πιθανότητα εμφάνισης της ασθένειας. Επίσης, η καφεστόλη και η καχεόλη –βασικά συστατικά του καφέ- παρουσιάζουν μια αντικαρκινική δράση, καθώς μέσω της επαγωγής της έκκρισης χολικών οξέων και ουδετέρων στερολών στο κόλον, αυξάνουν την κινητικότητα του παχέος εντέρου στην περιοχή του ορθού. Παράλληλα, έχει αποδειχθεί ότι η καφεΐνη αναστέλλει την ανάπτυξη κυττάρων καρκίνου του παχέος εντέρου [9].

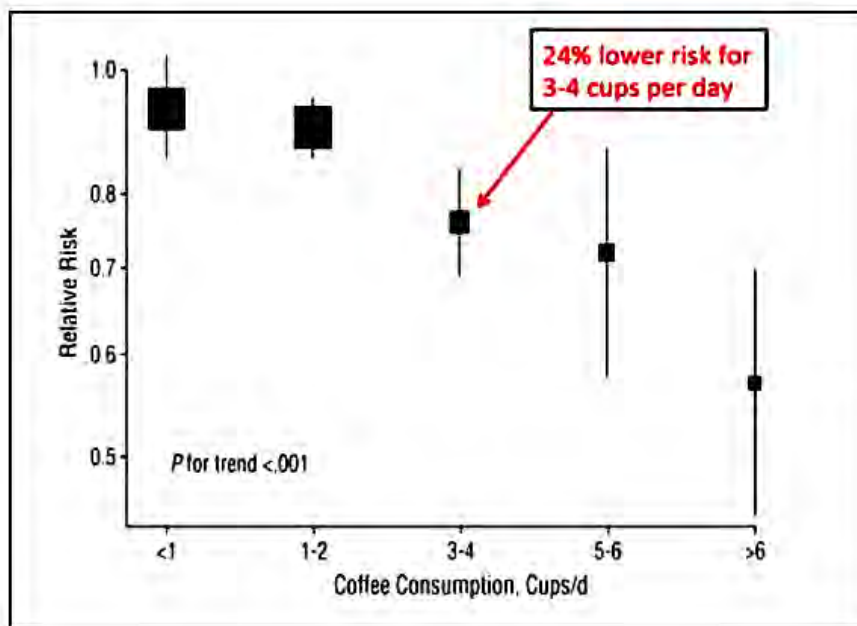
Ο καρκίνος του ήπατος οφείλεται κατά ένα μεγάλο βαθμό στο οξειδωτικό στρες και μπορεί να προληφθεί από την κατανάλωση καφέ, καθώς ο καφές αναστέλλει την αύξηση των ηπατικών τρανσαμινασών. Επίσης, η κατανάλωση καφέ μπορεί να συνδεθεί με την παιδική λευχαιμία, καθώς και με τον παράγοντα-κάπα-β σε κύτταρα καρκίνου του προστάτη. Τέλος, η αυξημένη συχνότητα εμφάνισης του καρκίνου των νεφρών φαίνεται να συνδέεται με την κατανάλωση αναψυκτικών και ροφημάτων που περιέχουν καφεΐνη, καθώς η διήθηση είναι ένα από τα κύρια συστήματα απέκκρισης του σώματος. Τα συστατικά του καφέ, μέσω της έντονης διούρησης που προκαλούν και της

αντιοξειδωτικής δράσης τους, μπορούν να μειώσουν την οξειδωτική βλάβη σε βασικά και απαραίτητα μακρομόρια στα κύτταρα [9].



**Εικόνα 11:** Φαρμακοκινητική της καφεΐνης στον ανθρώπινο οργανισμό

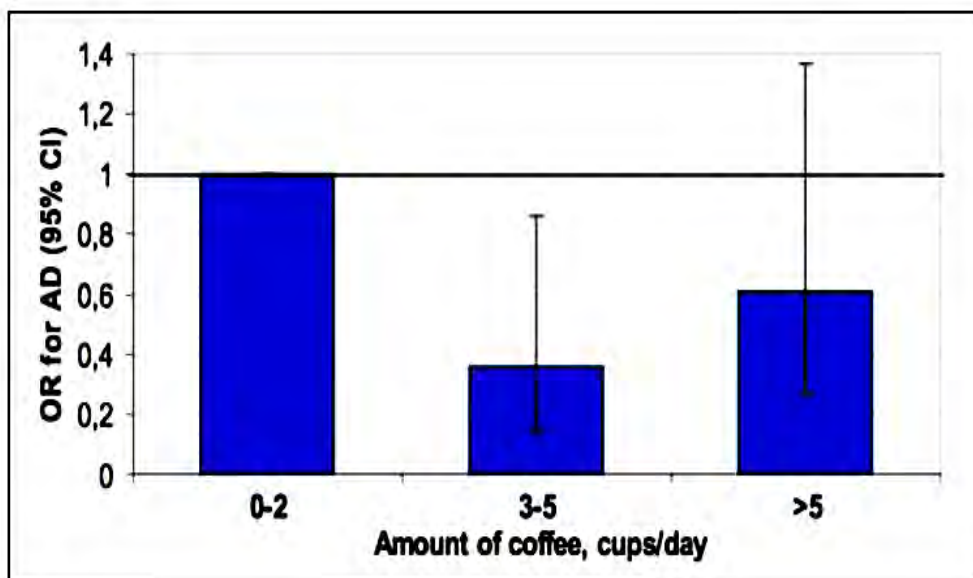
Ανατύπωση από: (<https://innovareacademics.in/journals/index.php/ijpps/article/view/9857/4997>)



**Εικόνα 12:** Διαβήτης και κατανάλωση καφέ

Ανατύπωση από:

(<https://www.healthline.com/nutrition/6-graphs-that-convince-you-to-drink-more-coffee#section1>)



**Εικόνα 13:** Η επίδραση του καφέ στη νόσο του Alzheimer

Ανατύπωση από:

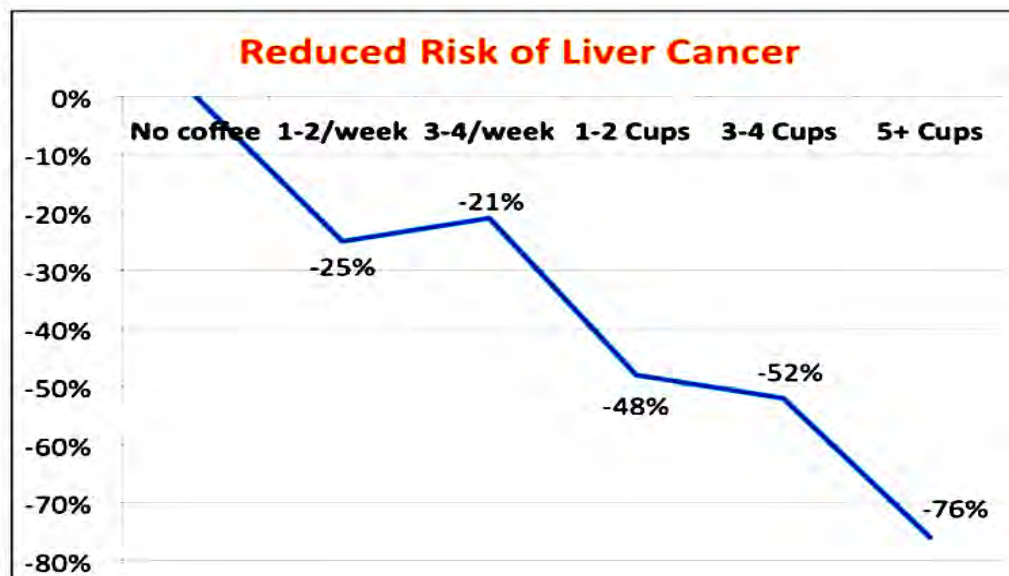
(<https://www.healthline.com/nutrition/6-graphs-that-convince-you-to-drink-more-coffee#section1>)



*Εικόνα 14: Η επίδραση του καφέ στη νόσο του Parkinson*

*Ανατύπωση από:*

*(<https://www.healthline.com/nutrition/6-graphs-that-convince-you-to-drink-more-coffee#section1>)*



*Εικόνα 15: Η επίδραση του καφέ στον καρκίνο του ήπατος*

*Ανατύπωση από:*

*(<https://www.healthline.com/nutrition/6-graphs-that-convince-you-to-drink-more-coffee#section1>)*

## **1.8 Εθισμός στην καφεΐνη**

Οι απόψεις σχετικά με τον καθορισμό της καφεΐνης ως εθιστική ουσία διίστανται. Η ευρεία απήχηση που έχουν παρουσιάσει τα ενεργειακά και καφεϊνούχα ποτά στο νεανικό κοινό, καθώς και η σύνδεση τους με τη ναυτία, το άγχος, την αγωνιστική καρδιά, τις επιληπτικές κρίσεις, την καρδιακή ανεπάρκεια και τις αυξημένες επισκέψεις σε τμήμα επειγόντων περιστατικών, έχουν εγείρει πολλές ανησυχίες. Σύμφωνα με την μια άποψη, η καθημερινή χρήση μπορεί να οδηγήσει σε συμπτώματα «εξάρτησης». Επίσης, τα παιδιά που καταναλώνουν μέτριες - για έναν ενήλικα - ποσότητες καφεΐνης (100-400 mg / ημέρα) μπορεί να παρουσιάσουν άγχος, νευρικότητα, υπερκινητική συμπεριφορά και διαταραγμένο ύπνο, παρενέργειες οι οποίες θα μπορούσαν να επηρεάσουν τις διαδικασίες μάθησης και ανάπτυξης. Παράλληλα, η καφεΐνη μπορεί να αλληλοεπιδράσει με άλλες ουσίες, ενισχύοντας την ανάπτυξη ανθυγιεινών συμπεριφορών. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η καφεΐνη στα ζαχαρούχα ποτά, η οποία μπορεί να ενισχύσει τις κακές διατροφικές συνήθειες και να συμβάλλει στην παχυσαρκία. Επίσης, ο συνδυασμός καφεΐνης με αλκοόλ μπορεί να μειώσει τις υποκειμενικές επιδράσεις της βλάβης και να αυξήσει τον κίνδυνο για υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ. Τέλος, καθώς τα παιδιά μαθαίνουν να χρησιμοποιούν καφεΐνη για να τροποποιήσουν τη διάθεση ή την απόδοση τους, είναι άγνωστο πώς γενικεύεται μια τέτοια εκούσια συμπεριφορά σε νεαρή ηλικία για τη χρήση άλλων ουσιών[13].

Οι μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί με κύριο αντικείμενο τον εθισμό στην καφεΐνη υποστηρίζουν ότι η συνεχόμενη και αλόγιστη κατανάλωση καφεΐνης αναπτύσσει χαρακτηριστικά συνδρόμου εξάρτησης. Ωστόσο, το δείγμα μελέτης είναι μικρό και δεν υπάρχει πραγματική εθνική πληθυσμιακή έρευνα. Οι περιγραφές της εξάρτησης από την καφεΐνη περιλαμβάνουν τα σημαντικά κλινικά χαρακτηριστικά της συνεχιζόμενης χρήσης, τις ανεπιτυχείς προσπάθειες να μειωθεί ή να διακοπεί η καφεΐνη και τη συνεχιζόμενη χρήση για την αποφυγή συμπτωμάτων στέρησης. Οι αναφορές περιπτώσεων υποδεικνύουν ότι ορισμένοι χρήστες καφεΐνης δεν κατάφεραν να σταματήσουν τη χρήση καφεΐνης παρά τις επανειλημμένες, σοβαρές προσπάθειες. Τέλος, οι λίγες έρευνες για τη θεραπεία δείχνουν ότι ορισμένα άτομα με εξάρτηση από την καφεΐνη είναι αρκετά ανήσυχια για να αναζητήσουν θεραπεία [14].

## **1.9 Κανονισμοί για την προσθήκη καφεΐνης σε ποτά**

Όπως προαναφέρθηκε, η εκτίμηση της κατανάλωσης καφεΐνης είναι μια περίπλοκη διαδικασία, καθώς υπάρχουν αρκετοί παράγοντες που την επηρεάζουν. Είναι, επομένως, δύσκολο να διατυπωθεί ένα διεθνές πρότυπο, το οποίο να ορίζει τα επιτρεπόμενα όρια. Παρόλα αυτά, έχουν οριστεί κατευθυντήριες γραμμές ημερήσιας πρόσληψης καθώς και ρυθμιστικά ανώτατα όρια για τα ποτά στα οποία η καφεΐνη δεν απαντάται φυσιολογικά και προστίθεται από συνθετική ή φυσική πηγή. Τα αναψυκτικά, τα ενεργειακά ποτά και άλλα καφεϊνούχα ποτά παρουσιάζουν επίπεδα καφεΐνης που κυμαίνονται από 100 έως 350 ppm. Ο Κώδικας Ομοσπονδιακών Κανονισμών των ΗΠΑ παραθέτει την καφεΐνη ως GRAS σε σχέση με τα ποτά τύπου κόλα, επιτρέποντας 200 ppm ή 0,02%, συνολικού ύψους 71 mg για αναψυκτικά ποτά 12 oz (FDA 2003b) [3].

Ο Αυστραλιανός Κώδικας Τυποποιημένων Τροφίμων επιτρέπει την προσθήκη καφεΐνης σε αναψυκτικά και αρωματισμένα σιρόπια, μέχρι 145 mg / L, ενώ στη Νέα Ζηλανδία το όριο αυτό φτάνει τα 200 mg / kg (ANZFA 2000). Μετά την εμφάνιση ενεργειακών ποτών, η Αυστραλιανή Αρχή Τροφίμων της Νέας Ζηλανδίας (ANZFA) έχει ορίσει μια ξεχωριστή κατηγορία ποτών που ονομάζεται "παρασκευασμένα καφεϊνούχα ποτά", η οποία πρέπει να περιέχει τουλάχιστον 145 mg / L και όχι περισσότερο από 320 mg / L καφεΐνης, το οποίο περιλαμβάνει "όλη την καφεΐνη που υπάρχει από οποιαδήποτε πηγή" [3].

Στον Καναδά, το ανώτερο επιτρεπτό όριο καφεΐνης είναι 200 mg / L σε καφέ αναψυκτικά τύπου κόλα (CFDA). Τα ποτά που περιέχουν 320 mg / L έχουν εγκριθεί από την Καναδική Αρχή Υγείας ως Φυσικά Προϊόντα Υγείας. Τον Φεβρουάριο του 2006, η Health Canada ανακοίνωσε ότι για το μέσο υγιή ενήλικα η επιτρεπόμενη ημερήσια δόση καφεΐνης είναι 450 mg. Για τα παιδιά ηλικίας από 10 έως 12 ετών η ασφαλής ημερήσια δόση μειώνεται στα 85 mg / ημέρα ενώ για τις έγκυες γυναίκες το συνιστώμενο όριο καθορίστηκε στα 300 mg καφεΐνης ανά ημέρα [3].

Στις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης δεν έχει προσδιοριστεί ανώτατο όριο καφεΐνης. Ο μόνος περιορισμός είναι ότι τα ποτά που περιέχουν καφεΐνη από οποιαδήποτε πηγή που υπερβαίνει τα 150 mg / L πρέπει να φέρουν το μήνυμα "Υψηλή περιεκτικότητα σε καφεΐνη" ακολουθούμενη από την ποσότητα καφεΐνης που εκφράζεται σε χιλιοστόγραμμα ανά 100 mL.

Στις ασιατικές χώρες, όπως η Νότια Κορέα, οι συνιστώμενες ανώτερες ημερήσιες δόσεις καφεΐνης έχουν καθοριστεί από την Κορεατική Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων, για ενήλικες κάτω των 400 mg καφεΐνης ημερησίως, για τις εγκύους κάτω των 300 mg και για τα παιδιά κάτω των 2,5 mg / kg σωματικού βάρους [3].

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2<sup>ο</sup>

### 2.1 Το κυκλοφορικό σύστημα του ανθρώπου

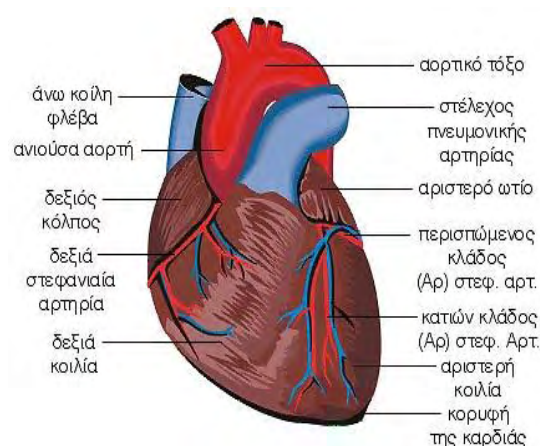
Το κυκλοφορικό σύστημα επιτελεί, κυρίως, τη μεταφορά οξυγόνου προς όλα τα κύτταρα του ατόμου μέσω του αίματος. Σημαντικότερο όργανο αποτελεί η καρδιά, η οποία λειτουργεί ως «πύργος ελέγχου», καθώς υποδέχεται το αίμα – το οποίο έχει εμπλουτιστεί με οξυγόνο στους πνεύμονες- και το ωθεί προς τις αρτηρίες, μέσω των οποίων μεταφέρεται σε όλους τους ιστούς. Η *πνευμονική κυκλοφορία* συνδέει την καρδιά με τους πνεύμονες, ενώ η *συστηματική* την καρδιά με τους ιστούς του οργανισμού [15].

#### ❖ *Ανατομία καρδιάς*

Η καρδιά αποτελεί το σημαντικότερο ίσως όργανο για την ομαλή λειτουργία του οργανισμού. Αποτελείται από τέσσερις μυώδεις κοιλότητες, τους δυο κόλπους –στην άνω πλευρά της καρδιάς - και τις δυο κοιλίες, οι οποίες παρουσιάζουν παχύτερα τοιχώματα από τους κόλπους και βρίσκονται στο κάτω τμήμα του οργάνου. Το αίμα διαπερνά τους κόλπους και τις κοιλίες, ώστε να προωθηθεί στα κατάλληλα σημεία. Επίσης, η καρδιά διαθέτει τέσσερις βαλβίδες, οι οποίες εξασφαλίζουν τη μονόδρομη κίνηση του αίματος και αποτρέπουν την παλινδρόμηση του κατά τη διάρκεια της καρδιακής συστολής. Οι βαλβίδες ονομάζονται: α) η τριγλώχινα μεταξύ δεξιού κόλπου και δεξιάς κοιλίας, β) η πνευμονική μεταξύ δεξιάς κοιλίας και πνευμονικής αρτηρίας, γ) η μιτροειδής ή διγλώχινα μεταξύ αριστερού κόλπου και αριστερής κοιλίας και δ) η αορτική μεταξύ αριστερής κοιλίας και αορτής. Αποτελούνται από μικρά μέρη ιστού, τις γλωχίνες, και ρυθμίζουν την ομαλή μονόδρομη κίνηση του αίματος.

Ο μυς της καρδιάς και οι βαλβίδες στηρίζονται στον ινώδη σκελετό της καρδιάς. Ο ινώδης ιστός αποτελείται από τέσσερις δακτύλιους, οι οποίοι περιβάλλουν τις βαλβίδες, και συνδέονται μεταξύ τους με δύο ινώδη τρίγωνα (δεξιό και αριστερό) και δύο υμενώδεις μοίρες, το κολποκοιλιακό και το μεσοκοιλιακό διάφραγμα.

Τέλος, υπάρχουν δύο αγγεία, η αριστερή και η δεξιά στεφανιαία αρτηρία, οι οποίες διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στην αιμάτωση της καρδιάς. Η αριστερή –η οποία είναι πιο μεγάλη από τη δεξιά- χωρίζεται, λίγο μετά την αρχή της, σε δύο κλάδους από λειτουργικής πλευράς. Ο βασικός ρόλος των στεφανιαίων αρτηριών είναι η παροχή οξυγόνου και, γενικότερα, θρεπτικών ουσιών στα κύτταρα του μυοκαρδίου [16].



**Εικόνα 16:** Ανθρώπινη καρδιά

Ανατύπωση από: (<http://www.care.gr/post/68/kardia-eksoteriki-apopsi>)

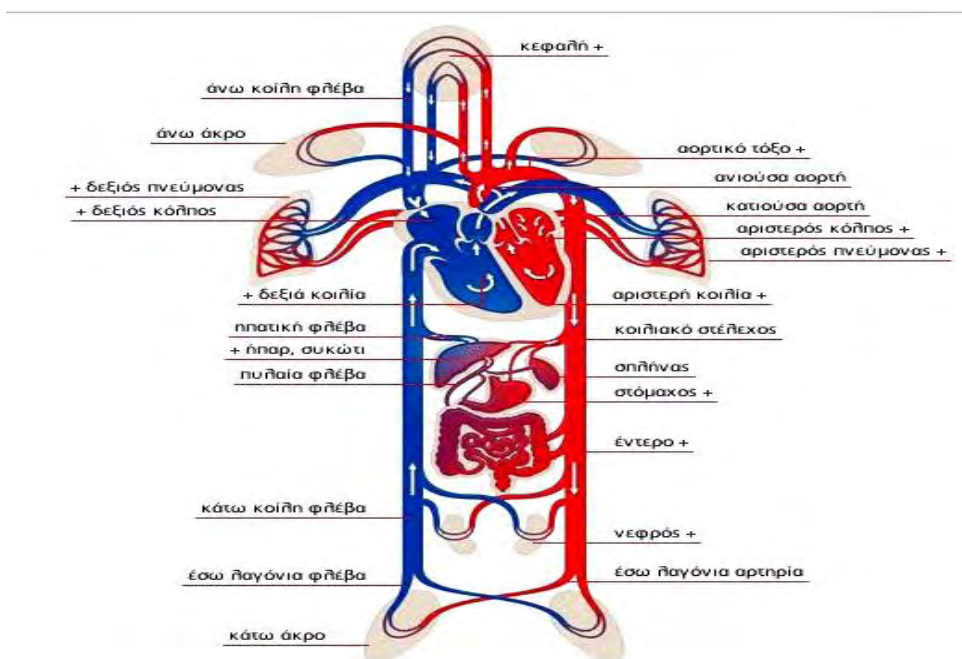


### ❖ Πνευμονική κυκλοφορία

Όπως προαναφέρθηκε, κατά την πνευμονική κυκλοφορία το αίμα μεταφέρεται από τους πνεύμονες στην καρδιά και το αντίστροφο. Το αίμα που μεταφέρεται από τους ιστούς, εισέρχεται στο δεξιό κόλπο, ο οποίος το ωθεί στη δεξιά κοιλία. Στη συνέχεια, προωθείται στην πνευμονική αρτηρία, στα πνευμονικά αρτηρίδια και στα τριχοειδή, τα οποία συνδέονται με τις κυψελίδες του πνεύμονα, όπου πραγματοποιείται η διάχυση των αερίων και η οξυγόνωση του αίματος. Το οξυγονωμένο αίμα επιστρέφει στον αριστερό κόλπο –μέσω των πνευμονικών φλεβών- και στη συνέχεια μεταφέρεται στην αριστερή κοιλία [15].

### ❖ Συστηματική κυκλοφορία

Κατά τη συστηματική κυκλοφορία, το αίμα μεταφέρεται από την καρδιά στους υπόλοιπους ιστούς και το αντίθετο. Από την αριστερή κοιλία που βρίσκεται το αίμα (από την πνευμονική κυκλοφορία), μεταφέρεται στην αορτή, τη μεγαλύτερη αρτηρία του οργανισμού. Από την αορτή διακλαδίζονται οι αρτηρίες και καταλαμβάνουν το υπόλοιπο σώμα, ώστε να μεταφέρουν το οξυγονωμένο αίμα. Στους ιστούς διακλαδίζονται μικρότερες αρτηρίες για να καταλήξουν στα τριχοειδή, όπου πραγματοποιείται η ανταλλαγή αερίων και η λήψη θρεπτικών συστατικών. Από τα τριχοειδή, το αίμα μεταφέρεται στα φλεβίδια και στη συνέχεια στις φλέβες, ώστε να καταλήξει στην άνω και κάτω κοίλη φλέβα. Μέσω των φλεβών το αίμα επιστρέφει στο δεξιό κόλπο της καρδιάς και ολοκληρώνεται ο κύκλος της κυκλοφορίας του αίματος [15].



**Εικόνα 17:** Πνευμονική και συστηματική κυκλοφορία

Ανατύπωση από: (<http://didaskaleio.weebly.com>)



### ❖ *Καρδιακός κύκλος*

Οι τέσσερις κοιλότητες που δομούν την καρδιά δρουν συγχρονισμένα μεταξύ τους. Η συστολή της καρδιάς δημιουργεί την απαραίτητη πίεση που χρειάζεται για τη μετακίνηση του αίματος στη συστηματική και πνευμονική κυκλοφορία. Αντίθετα η διαστολή επιτρέπει την είσοδο του αίματος στα τέσσερα διαμερίσματα πριν την επόμενη συστολή. Μια ολοκληρωμένη συστολή μαζί με μια ολοκληρωμένη διαστολή ονομάζεται καρδιακός κύκλος και στον άνθρωπο έχει διάρκεια 0.8sec[15].

### ❖ *Ηλεκτρική διέγερση και συσταλτικότητα της καρδιάς*

Ένα ιδιαίτερο χαρακτηριστικό της καρδιάς είναι ο αυτοματισμός, δηλαδή η ικανότητα να δημιουργεί μόνη της δυναμικά δράσης και να λειτουργεί κανονικά χωρίς εξωτερικό ερέθισμα από νεύρα ή ορμόνες. Οι φυσικοί βηματοδότες είναι τα καρδιακά κύτταρα, τα οποία εξασφαλίζουν τη δημιουργία δυναμικών ενέργειας. Πολλά είδη καρδιακών κυττάρων λειτουργούν ως βηματοδότες, αλλά υπό φυσιολογικές συνθήκες βηματοδότης είναι μια κατηγορία κυττάρων, η οποία βρίσκεται στο άνω τοίχωμα του δεξιού κόλπου και ονομάζεται φλεβόκομβος. Ο φλεβόκομβος προκαλεί δυναμικά ενέργειας, τα οποία διαδίδονται τάχιστα στα τοιχώματα των κόλπων – λόγω της ανοιχτής σύνδεσης με εμβόλιμους δίσκους των μυϊκών κυττάρων- και προκαλούν τη σύσπαση τους. Στη συνέχεια, τα δυναμικά ενέργειας μεταφέρονται στον κολποκοιλιακό κόμβο- μια περιοχή του καρδιακού μυϊκού ιστού-, ο οποίος βρίσκεται μεταξύ δεξιού κόλπου και δεξιάς κοιλίας. Στη συγκεκριμένη περιοχή, παρατηρείται μια μικρή χρονοκαθυστέρηση 0,1sec, η οποία εξασφαλίζει την απομάκρυνση του αίματος από τους κόλπους πριν ξεκινήσει η συστολή των κόλπων. Στη συνέχεια, τα δυναμικά ενέργειας μεταφέρονται ταυτόχρονα στις δυο κοιλίες μέσω του δεματίου του His. Πρόκειται για μυϊκές δεσμίδες οι οποίες διακλαδίζονται δεξιά και αριστερά και καταλήγουν στα τοιχώματα των κοιλιών, όπου και διακλαδίζονται στις ίνες Purkinje [15].

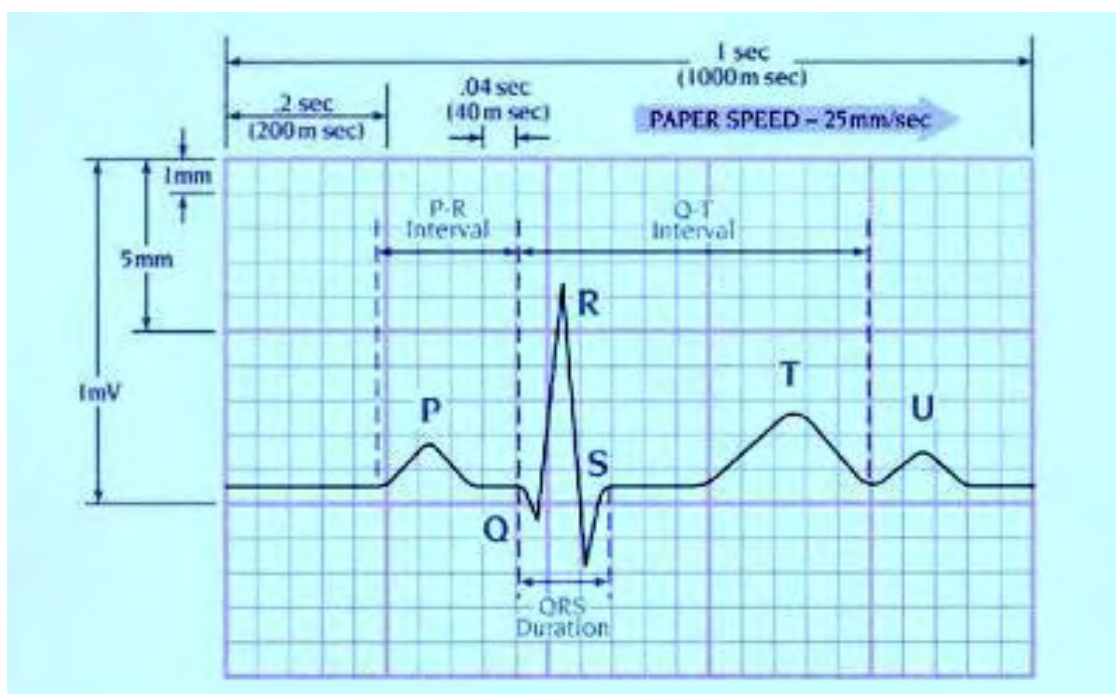
Τα δυναμικά ενέργειας ενός καρδιακού κύκλου, παράγουν ηλεκτρικά ρεύματα τα οποία άγονται εκτός του καρδιακού μυός στα εξωκυττάρια υγρά και επομένως στο δέρμα, όπου μπορούν να ανιχνευθούν με ηλεκτρόδια. Το ηλεκτροκαρδιογράφημα αποτελεί μια από τις σημαντικότερες και πιο διαδεδομένες εξετάσεις και περιλαμβάνει την καταγραφή των ηλεκτρικών ρευμάτων από δυο ηλεκτρόδια τοποθετημένα στο δέρμα. Καταγράφοντας τη διαφορά δυναμικού ανάμεσα σε δυο περιοχές, παρατηρείται ο τρόπος με τον οποίο τα καρδιακά κύτταρα εκπολώνονται και επαναπολώνονται – δηλαδή συστολή και διαστολή του μυός- στο διάστημα ενός καρδιακού κύκλου [15].

### ❖ *Αρτηριακή πίεση*

Η πίεση του αίματος- δηλαδή η δύναμη που ασκείται στα τοιχώματα των αρτηριών, των φλεβών και των τριχοειδών ώστε να επιτευχθεί η μετακίνηση του αίματος- εξαρτάται από δυο βασικούς παράγοντες. Αρχικά από την ποσότητα του αίματος που εξωθείται από τις κοιλίες, αλλά και από την αντίσταση που αντιμετωπίζει το αίμα στο αγγειακό σύστημα. Η γνωστή υπέρταση –δηλαδή η αύξηση της πίεσης του αίματος- αποτελεί αποτέλεσμα της αύξησης της συχνότητας της καρδιακής συστολής, η οποία αυξάνει τη συχνότητα της αγγειοσυστολής και επομένως της αντίστασης που συναντά το αίμα. Η υπέρταση αποτελεί έναν μακροπρόθεσμο κίνδυνο, καθώς απειλή τη φυσιολογική λειτουργία της καρδιάς και των αγγείων.

Το αντίθετο φαινόμενο, δηλαδή η μείωση της πίεσης του αίματος, ονομάζεται υπόταση και έχει ως άμεσο αποτέλεσμα τη μειωμένη παροχή αίματος προς τους ιστούς. Αποτελεί ένα ιδιαίτερα επικίνδυνο φαινόμενο, καθώς μπορεί να προκαλέσει σημαντική μείωση της παροχής αίματος προς τον εγκέφαλο και την καρδιά.

Συστολική πίεση ονομάζεται η πίεση που προκαλείται από τη σύσπαση των κοιλιών (συνήθης τιμή 120 mmHg), ενώ διαστολική ονομάζεται η πίεση που προκαλείται από τη διαστολή των κοιλιών (συνήθης τιμή 80 mmHg). Οι τιμές της αρτηριακής πίεσης παρουσιάζουν διακυμάνσεις ανάλογα με τις ανάγκες των περιφερικών ιστών[15].



**Εικόνα 18:** Εικόνα ηλεκτροκαρδιογραφήματος

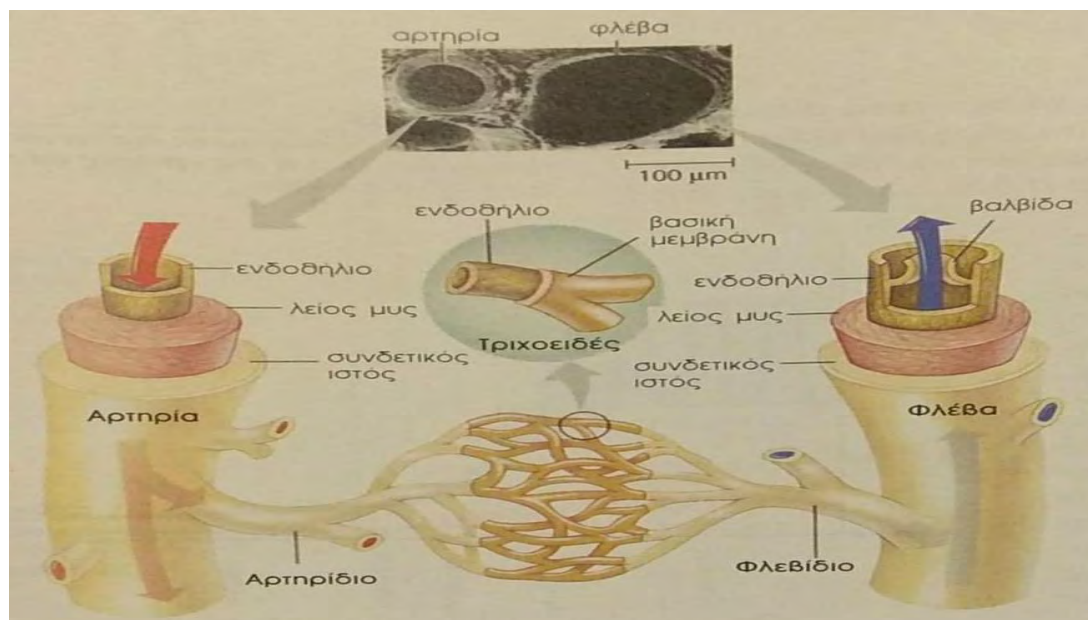
Ανατύπωση από:

(<http://www.kardiologiko.gr>)

### ❖ *Αγγειακό σύστημα*

Τόσο τα τοιχώματα των αρτηριών όσο και των φλεβών αποτελούνται από τρεις στιβάδες: την εξωτερική συνδετικού ιστού, τη στιβάδα λείου μυϊκού ιστού—η οποία επιτρέπει τη συστολή και τη διαστολή των αγγείων— και την εσωτερική ενδοθηλιακή στιβάδα, η οποία αποτελείται από μονόστιβο πλακώδες επιθήλιο και μειώνει την αντίσταση που αντιμετωπίζει το αίμα. Οι δομικές διαφορές που παρατηρούνται οφείλονται στις διαφορετικές λειτουργίες των αγγείων. Τα τριχοειδή δεν διαθέτουν τις δυο εξωτερικές στιβάδες, το τοίχωμα τους είναι ιδιαίτερα λεπτό και αποτελείται μόνο από επιθήλιο και τη βασική μεμβράνη. Η συγκεκριμένη δομή, ευνοεί την ανταλλαγή ουσιών μεταξύ του αίματος και του μεσοκυττάριου υγρού. Αντίθετα, οι αρτηρίες διαθέτουν παχύτερες εξωτερικές στιβάδες και επιπλέον στρώμα ελαστικού ιστού καθώς το αίμα εισέρχεται στις αρτηρίες με μεγάλη πίεση. Οι φλέβες παρουσιάζουν αντίστοιχη δομή με τις αρτηρίες, εκτός του στρώματος ελαστικού ιστού, το οποίο δεν είναι απαραίτητο στις φλέβες, καθώς το αίμα εισέρχεται με μικρότερη ταχύτητα και πίεση. Τα τοιχώματα των φλεβών παρουσιάζουν μεγαλύτερη δυνατότητα έκτασης και μπορούν να περιέχουν μεγάλους όγκους αίματος .

Η είσοδος και η έξοδος του αίματος από τις φλέβες πραγματοποιείται με τη βοήθεια δυο μηχανισμών, καθώς η χαμηλή πίεση του αίματος στις φλέβες εμποδίζει την επίτευξη του συγκεκριμένου στόχου. Η συστολή των λείων μυϊκών ινών των φλεβών μειώνει τη διάμετρο των αγγείων και αυξάνει την πίεση ωθώντας το αίμα στην καρδιά, ενώ η συστολή των σκελετικών μυών συμπιέζει εξωτερικά τις φλέβες, κατευθύνοντας το αίμα προς την καρδιά μέσω των φλεβικών βαλβίδων, οι οποίες επιτρέπουν τη μονόδρομη ροή του αίματος και εμποδίζουν την παλινδρόμησή του [15].



**Εικόνα 19:** Αγγειακό σύστημα

Ανατύπωση από:(Βιολογία, Α.Ζίφα, Ζ.Μαμούρης, Κ.Μούτου, Πανεπιστημιακές Εκδόσεις Θεσσαλίας, ISBN 978-960-8029-66-8)

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3<sup>ο</sup>**

### **3.1 Καρδιαγγειακά νοσήματα**

Τα καρδιαγγειακά νοσήματα αποτελούν μια από τις συχνότερες αιτίες θανάτου παγκοσμίως. Προκαλούνται από βλάβες των αρτηριών και προέρχονται από την αθηροσκλήρωση, η οποία εντοπίζεται στα στεφανιαία αγγεία με αποτέλεσμα τη στηθάγχη και το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Παράλληλα μπορεί να παρουσιαστεί στα εγκεφαλικά αγγεία με αποτέλεσμα σοβαρά ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια. Αθηροσκλήρωση στα περιφερικά αγγεία προκαλεί δυσκολία και πόνο κατά την κίνηση των άκρων, γεγονός που οφείλεται στη στένωση ή την απόφραξη των αγγείων. Τέλος, μπορεί να εντοπιστεί στα σπλαχνικά αγγεία με αποτέλεσμα μεσεντέριο ισχαιμία, νεφρική υπέρταση και ανεπάρκεια. Η συγγενής καρδιοπάθεια, η ρευματική καρδιακή νόσος, η μυοκαρδιοπάθεια και η καρδιακή αρρυθμία δεν σχετίζονται με την αθηροσκλήρωση [16].

#### **❖ Αθηροσκλήρωση**

Η αθηροσκλήρωση προκαλεί καρδιακή προσβολή (στεφανιαία νόσο) και εγκεφαλικά επεισόδια. Πρόκειται για μια χρόνια πάθηση, η οποία παρουσιάζει περιόδους αργής και περιόδους ταχείας ανάπτυξης. Πρόκειται για μια πρωτοπαθή βλάβη του ενδοθηλίου της εσωτερικής στιβάδας του αρτηριακού τοιχώματος, του οποίου η έκθεση σε ουσίες (όπως οι ελεύθερες ρίζες) το καθιστά διαπερατό σε λεμφοκύτταρα και μονοκύτταρα. Τα συγκεκριμένα είδη κυττάρων εγκαθίστανται στα βαθιά στρώματα του τοιχώματος των αιμοφόρων αγγείων, προκαλώντας μια σειρά αντιδράσεων οι οποίες προσελκύουν σωματίδια LDL-C και τα οξειδώνουν. Ο σχηματισμός ενός ινώδους καλύμματος από τα λεία μυϊκά κύτταρα μαζί με τα νεκρά μακροφάγα της αρχικής αντίδρασης, δημιουργούν την αθηρωματική πλάκα η οποία μειώνει τη διάμετρο και την ελαστικότητα των αιμοφόρων αγγείων. Η παρατεταμένη αυτή διαδικασία, μπορεί να προκαλέσει υπερβολική λέπτυνση του ινώδους καλύμματος και ρωγμές στην αθηρωματική πλάκα ή ακόμα και ρήξη της, με τελικό αποτέλεσμα το σχηματισμό θρόμβου, ο οποίος ανάλογα το μέγεθος του μπορεί να φράξει ένα στεφανιαίο αιμοφόρο αγγείο ή εγκεφαλικό αιμοφόρο αγγείο- προκαλώντας καρδιακή προσβολή και εγκεφαλικό αντίστοιχα [17, 18].

#### **❖ Θρόμβωση**

Ως θρόμβωση ορίζεται ο σχηματισμός θρόμβων αίματος. Κατά τους τραυματισμούς, απελευθερώνονται στον οργανισμό διάφορες χημικές ουσίες, οι οποίες ενεργοποιούν την ενισχυμένη κυκλοφορία του αίματος ώστε να ενεργοποιηθεί ο μηχανισμός πήξης του και να σταματήσει η αιμορραγία. Παράλληλα, απελευθερώνονται χημικές ουσίες με φυσικές αντιθρομβωτικές ή αιμολυτικές ικανότητες, για παρεμπόδιση της υπερβολικής πήξης του αίματος και σχηματισμού

θρόμβων. Η συσσώρευση λιπιδίων στο αρτηριακό τοίχωμα προκαλεί βλάβες στη λειτουργία του, με αποτέλεσμα το σχηματισμό θρόμβου αίματος, προκαλώντας τη στεφανιαία νόσο. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, το εσωτερικό τοίχωμα των αρτηριών είναι λείο αποκλείοντας το σχηματισμό θρόμβου. Η αθηρωματική πλάκα, όμως, προκαλεί εξογκώματα και βαθουλώματα, στα οποία προσκολλώνται τα αιμοπετάλια. Η στένωση των αρτηριών σε συνδυασμό με το σχηματισμό θρόμβων –ακόμα και μικρού μεγέθους- επηρεάζει τη ροή του αίματος, προκαλώντας ασταθή στηθάγχη.

#### ❖ *Έμφραγμα*

Το έμφραγμα προκαλείται από την απόφραξη μιας στεφανιαίας αρτηρίας λόγω σχηματισμού θρόμβου, έχοντας ως αποτέλεσμα την παρεμπόδιση της αιμάτωσης ενός τμήματος του καρδιακού μυός. Ως συνέπεια, παρατηρείται έντονος πόνος, η ένταση του οποίου αυξάνεται σταδιακά. Το τμήμα του μυοκαρδίου νεκρώνεται μέσα σε 5-30 λεπτά- ένα φαινόμενο γνωστό ως έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Η έκταση του εμφράγματος εξαρτάται από διάφορους παράγοντες. Πρώτα από όλα, η βλάβη είναι ανάλογη του μεγέθους της αρτηρίας. Επίσης, εξαρτάται από την κατάσταση των υπολοίπων στεφανιαίων αρτηριών. Επιπλοκές σε περισσότερες αρτηρίες εντείνουν την έκταση του προβλήματος. Τέλος, ο σχηματισμός παράπλευρων αγγείων στο μυοκάρδιο για αιμάτωση της «προβληματικής» περιοχής, περιορίζουν την έκταση της βλάβης. Το έμφραγμα του μυοκαρδίου, έχει ως άμεσο αποτέλεσμα την μη αποτελεσματική λειτουργία της καρδιάς, με συνέπεια τη μείωση της αρτηριακής πίεσης αλλά και την πρόκληση καρδιακών αρρυθμιών. Οι αρρυθμίες μπορούν να προκαλέσουν την αιφνίδια διακοπή της λειτουργίας της καρδιάς (ανακοπή).

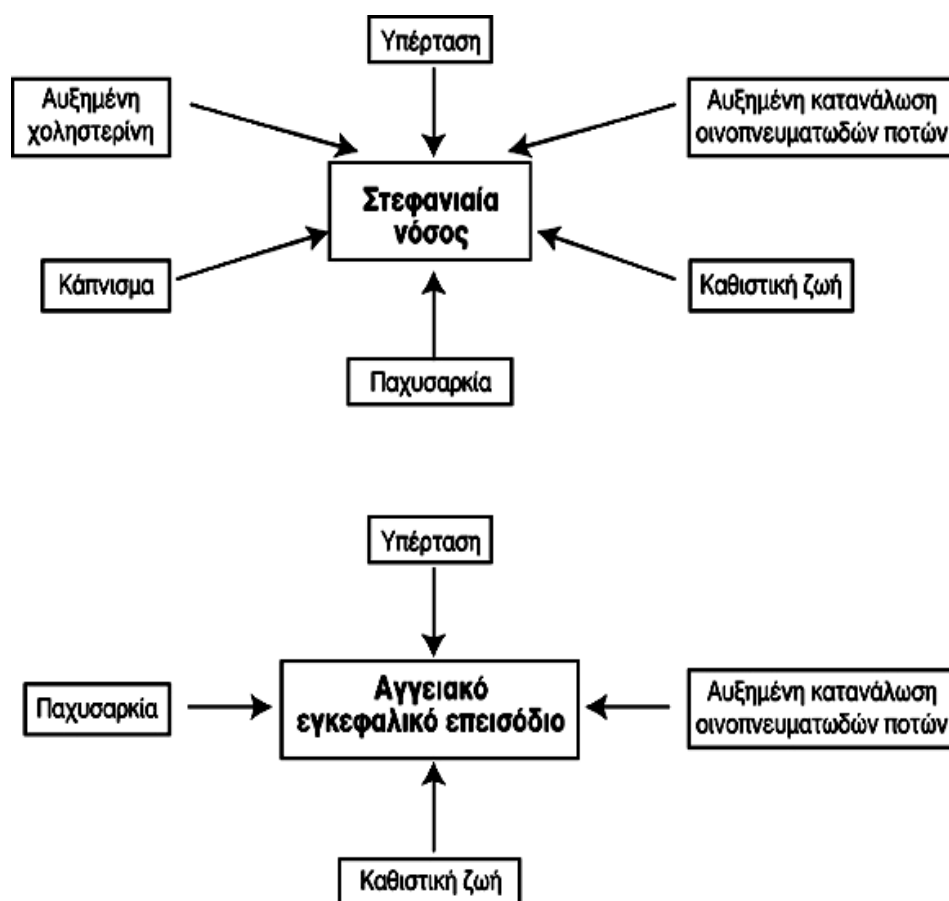
Μετά τα πρώτα κρίσιμα εικοσιτετράωρα- και εφόσον ο οργανισμός βρίσκεται εκτός κινδύνου- αρχίζει η φυσιολογική αποκατάσταση των βλαβών. Ειδικά κύτταρα απομακρύνουν τα νεκρά κύτταρα του καρδιακού μυός και αρχίζει ο σχηματισμός του ινώδους ιστού. Το κομμάτι του μυοκαρδίου, το οποίο έχει υποστεί τη νέκρωση, δεν μπορεί να αναπλαστεί με αποτέλεσμα οι βλάβες να είναι μόνιμες. Αν η έκταση της βλάβης είναι περιορισμένη, δεν παρατηρούνται σοβαρά προβλήματα. Εκτεταμένη βλάβη προκαλεί καρδιακή ανεπάρκεια.

#### ❖ *Αγγειακά Εγκεφαλικά Επεισόδια*

Τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια είναι ιδιαίτερα διαδεδομένα σε άτομα ηλικίας άνω των 60 ετών. Πρόκειται για μία αιφνίδια διαταραχή της λειτουργίας του εγκεφάλου, πολυπαραγοντικής αιτιολογίας, η οποία οφείλεται σε βλάβη ενός ή περισσότερων αγγείων του εγκεφάλου, εξαιτίας μεταβολής (μείωσης) ή παύσης της παροχής αίματος. Ως αποτέλεσμα, προκαλείται νέκρωση του συγκεκριμένου τμήματος του εγκεφάλου λόγω έλλειψης οξυγόνου και θρεπτικών συστατικών. Συνέπειες της συγκεκριμένης βλάβης είναι πολλές και ιδιαίτερα επίπονες. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η

απώλεια της ομιλίας και της όρασης, παράλυση, αστάθεια ή απώλεια συνείδησης. Τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια διακρίνονται σε ισχαιμικά και αιμορραγικά.

Τα ισχαιμικά επεισόδια οφείλονται κυρίως σε θρόμβο. Είτε στο σχηματισμό θρόμβων (θρόμβωση), είτε στη μετακίνηση ενός θρόμβου μέσω της κυκλοφορίας του αίματος και προσκόλλησή του σε ένα εγκεφαλικό αγγείο. Τέλος, η μειωμένη ροή του αίματος στα εγκεφαλικά αγγεία μπορεί να προκαλέσει σοβαρά ισχαιμικά επεισόδια. Τα αιμορραγικά επεισόδια οφείλονται κυρίως σε υπέρταση, τραυματισμό, ρήξη ανευρύσματος, δυσπλασία των αγγείων και αιμορραγική διάθεση (νοσήματα μηχανισμών πήξης). Στις συγκεκριμένες περιπτώσεις παρατηρείται ρήξη των αγγείων και το αίμα διαχέεται στον εγκέφαλο προκαλώντας βλάβες [17,18].



**Εικόνα 20:** Βασικά αίτια πρόκλησης καρδιαγγειακών νοσημάτων

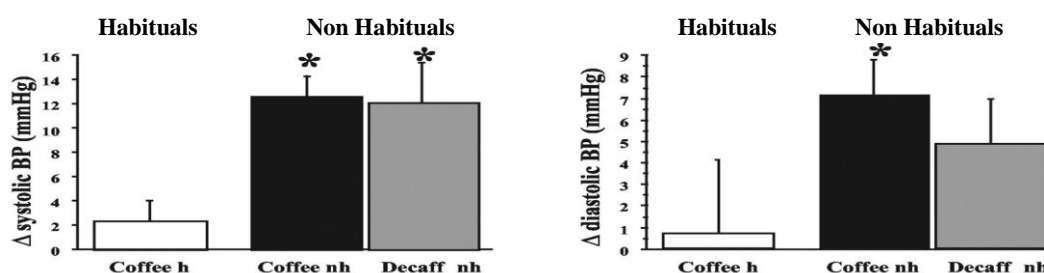
Ανατύπωση από: (<http://www.hygeia.gr>)

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4<sup>ο</sup>

### 4.1 Επιδράσεις της καφεΐνης στα καρδιαγγειακά νοσήματα

Τα τελευταία χρόνια η παγκόσμια επιστημονική κοινότητα έχει αποδεχθεί τη σύνδεση των καρδιαγγειακών νοσημάτων με την αυξημένη κατανάλωση καφεΐνης. Μελέτες των τελευταίων δέκα ετών υποδεικνύουν ότι άτομα που καταναλώνουν 5 ή περισσότερα φλιτζάνια καφέ ημερησίως παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης CHD ( 40% έως 60%). Αντίθετα αποτελέσματα διαπιστώθηκαν σε έρευνα που πραγματοποιήθηκε το 2006, και υποστηρίζει ότι δεν παρατηρείται συσχέτιση μεταξύ καφεΐνης και CHD. Παράλληλα, έρευνα με στόχο τη διερεύνηση της σύνδεσης κατανάλωσης καφέ με τη θνησιμότητα σε άτομα με επιβεβαιωμένη διάγνωση οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου, ενισχύει την άποψη έλλειψης επίδρασης της καφεΐνης στα καρδιαγγειακά νοσήματα. Οι απόψεις δίστανται επομένως απαιτείται περαιτέρω έρευνα στο συγκεκριμένο τομέα [3].

Μελέτες σε υγιή άτομα, αποδεικνύουν την αύξηση συστολικής και διαστολικής πίεσης καθώς και τη μικρή μείωση της καρδιακής συχνότητας, ύστερα από κατανάλωση καφέ. Πιο συγκεκριμένα 200-250mg καφεΐνης, δηλαδή 2-3 φλιτζάνια καφέ προκαλούν αύξηση της συστολικής πίεσης κατά 3-14mmHg και της διαστολικής κατά 4-13 mmHg σε άτομα που παρουσιάζουν φυσιολογικές τιμές. Η συγκεκριμένη δράση της ουσίας ενισχύεται ιδιαίτερα σε υπερτασικά άτομα. Παράλληλα, χορηγήθηκε ρόφημα καφέ το οποίο δεν περιείχε την ουσία της καφεΐνης σε υγιή άτομα, και διαπιστώθηκε ότι δεν παρατηρήθηκε καμία μεταβολή στην αρτηριακή πίεση. Επίσης, σε άτομα τα οποία καταναλώνουν σε καθημερινή βάση συγκεκριμένη δοσολογία καφεΐνης, δεν παρουσιάστηκε καμία μεταβολή της αρτηριακής πίεσης [19,20]. Μικρή ή μηδενική κατανάλωση καφεΐνης, όπως προαναφέρθηκε, δεν προκαλεί μεταβολή στην καρδιακή λειτουργία. Αντίθετα, υπερβολικά συχνή κατανάλωση ή υπερβολική δόση καφεΐνης θεωρείται υπεύθυνη για αρρυθμίες, ιδίως σε άτομα τα οποία δεν είναι συνηθισμένα στην έκθεση στην καφεΐνη [21].

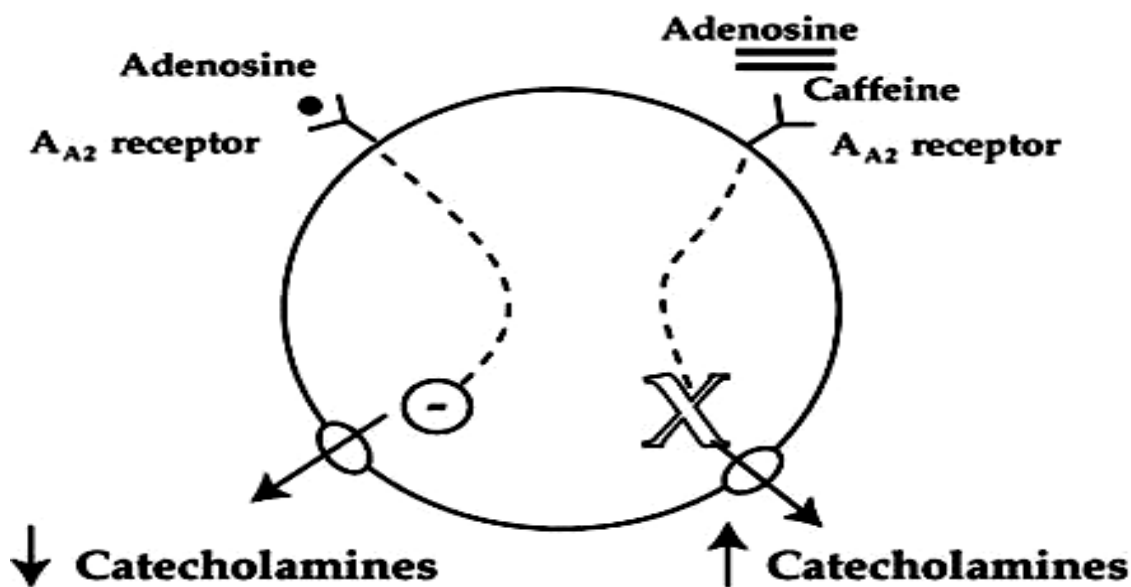


**Εικόνα 21:** Σύγκριση συστολικής και διαστολικής πίεσης μετά τη χορήγηση καφέ σε άτομα που καταναλώνουν συχνά καφεΐνη, σε άτομα που δεν καταναλώνουν καφεΐνη και σε άτομα στα οποία χορηγήθηκε καφές χωρίς την ουσία της καφεΐνης

Ανατύπωση από: (Corti R., Binggeli C., Sudano I., Spieker L., Hanseler E., Ruschitzka F., Chaplin WF, Luscher TF, Noll G. Coffee acutely increases sympathetic nerve activity and blood pressure independently of caffeine content: role of habitual versus nonhabitual drinking. Circulation 2002; 106; 2935-40)

Μεγάλες συγκεντρώσεις καφεΐνης αναστέλλουν τις φωσφοδιεστεράσες και προκαλούν κινητοποίηση του αποθηκευμένου ασβεστίου του κυττάρου. Πληθώρα μελετών αποδεικνύει ότι η καφεΐνη παρεμποδίζει την απελευθέρωση αδενοσίνης, ιδιαίτερα σε σχέση με τη δράση των AR2 υποδοχέων, η οποία εξαρτάται κυρίως από το cAMP αλλά και από την αναστολή των φωσφοδιεστερασών. Η ενεργοποίηση των υποδοχέων αδενοσίνης προκαλεί αγγειοδιαστολή των αρτηριών, επομένως η αναστολή τους μέσω της δράσης της καφεΐνης προκαλεί αγγειοσυσπαση [22,23]. Όπως προαναφέρθηκε, η υπερβολική κατανάλωση καφεΐνης προκαλεί αύξηση της αρτηριακής πίεσης, χωρίς όμως να αυξάνεται η καρδιακή συχνότητα, γεγονός που υποδεικνύει ότι οι καρδιακές ίνες παρουσιάζουν διαφορετικό τρόπο ενεργοποίησης. Επίσης, η οξεία κατανάλωση καφεΐνης προκαλεί αύξηση των επιπέδων επινεφρίνης και νορεπινεφρίνης [24].

Παρόλες τις ενστάσεις που δημιουργούνται, είναι ευρέως αποδεκτό ότι η καφεΐνη δρα ως αναστολέας των υποδοχέων αδενοσίνης, και πιο συγκεκριμένα των AR1 και AR2a. Η ενεργοποίηση των υποδοχέων AR1 και AR2a προκαλεί μια σειρά καρδιαγγειακών επιδράσεων στον καρδιακό ρυθμό και την BP, ξεχωριστές επιδράσεις στο μυοκάρδιο, στον αγγειακό τόνο, στο συμπαθητικό νευρικό σύστημα (SNS) και στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης. Οι δύο υποδοχείς AR1 και AR2a, διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στην κατανάλωση οξυγόνου στο μυοκάρδιο και στη ροή αίματος στη στεφανιαία χώρα [9].



**Εικόνα 22:** Ρύθμιση της απελευθέρωσης κατεχολαμινών μέσω της επίδρασης της καφεΐνης στους υποδοχείς της αδενοσίνης.

Ανατύπωση από:

( <https://www.pinterest.com/pin/352688214550693876/>)



Πιο συγκεκριμένα, η διέγερση του υποδοχέα AR1 δρα κατασταλτικά στο μυοκάρδιο, καθώς μειώνεται η αγωγιμότητα των ηλεκτρικών παλμών και καταστέλλεται η λειτουργία του κυττάρου του βηματοδότη, με αποτέλεσμα τη μείωση του καρδιακού ρυθμού. Ωστόσο, σε διαταραχή της καρδιακής λειτουργίας ένεκα μειωμένης αιμάτωσης που οφείλεται σε υπόταση, ή οφειλόμενη σε διαταραχές του ρυθμού όπως σε έμφραγμα μυοκαρδίου ή καρδιακή ανακοπή, η αδενοσίνη έχει αρνητική επίδραση καθώς αναστέλλει την απαραίτητη φυσιολογική αντιρροπιστική αύξηση του καρδιακού ρυθμού και της αρτηριακής πίεσης, η οποία έχει σκοπό τη διατήρηση της εγκεφαλικής αιμάτωσης. Υπό διαφορετικές συνθήκες, η μείωση στην έκφραση του AR1 φαίνεται να αναστέλλει την αύξηση του μεγέθους των κοιλιών του εγκεφάλου και την απώλεια λευκής ουσίας ένεκα υποξίας. Η καφεΐνη είναι ένας μη-εκλεκτικός ανταγωνιστής αδενοσίνης που μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να διεγείρει την αναπνοή σε πρόωρα βρέφη [9].

Παράλληλα, ο υποδοχέας AR2a ρυθμίζει την ομαλή ροή του αίματος του μυοκαρδίου με αγγειοδιαστολή των στεφανιαίων αρτηριών, γεγονός που αυξάνει τη ροή του αίματος στο μυοκάρδιο και μπορεί να οδηγήσει σε υπόταση. Όπως και στους υποδοχείς AR1, οι συγκεκριμένοι μηχανισμοί διαδραματίζουν κυρίως προστατευτικό ρόλο, αλλά σε μη φυσιολογικές συνθήκες μπορούν να προκαλέσουν καταστροφικές για τον οργανισμό συνέπειες. Ως εκ τούτου, η καφεΐνη παρουσιάζει τόσο ευεργετικές όσο και δυσάρεστες συνέπειες [9].

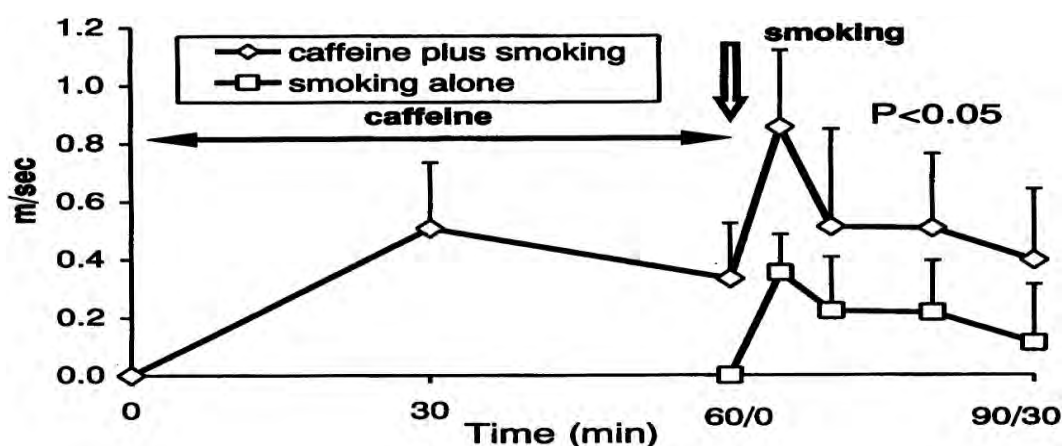
Αρκετές μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί με στόχο τη συσχέτιση της χρόνιας κατανάλωσης καφεΐνης με καρδιαγγειακά νοσήματα. Τα αποτελέσματα οδηγούν στη διαπίστωση ότι καθημερινή κατανάλωση καφέ προκαλεί μικρή έως αμελητέα αύξηση της συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης. Η κατανάλωση 3 φλυτζανιών σε καθημερινή βάση δεν παρουσίασε διαφορές σε σχέση με άτομα που καταναλώνουν έως 1 φλυτζάνι καφέ ημερησίως [25].

Ιδιαίτερα σημαντικές είναι οι συνέπειες που προκύπτουν ύστερα από κατανάλωση καθαρής καφεΐνης, η οποία προκάλεσε μεγάλη αύξηση της αρτηριακής πίεσης. Τα διάφορα συστατικά του καφέ- όπως αναλύθηκαν προηγουμένως- αντισταθμίζουν τη δράση της καφεΐνης, με αποτέλεσμα να μη δημιουργούνται σοβαρές επιπτώσεις [25]. Παρόλο που για την κατανάλωση της καθαρής ουσίας τα αποτελέσματα των διαφόρων μελετών συμφωνούν, οι διάφορες μελέτες για την κατανάλωση του ροφήματος του καφέ αντικρούονται. Το γεγονός αυτό, πιθανόν να οφείλεται σε διάφορους παράγοντες που επηρεάζουν την ομαλή λειτουργία της καρδιάς, αλλά και στις διάφορες ουσίες που περιέχουν οι διάφορες ποικιλίες καφέ.

### ❖ Επίδραση καφεΐνης στη λειτουργία των αρτηριών

Σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες η καφεΐνη –και επομένως και τα ροφήματα που περιέχουν σεβαστή ποσότητα της ουσίας- επηρεάζουν την κεντρική πίεση καθώς και την ενίσχυση των ανακλώμενων κυμάτων στην ανιούσα αορτή, την ελαστικότητα της αορτής και άλλων αρτηριών καθώς και την ενδοθηλιοεξαρτώμενη αγγειοδιαστολή στη βραγχίονιο αρτηρία. Η κατανάλωση καφεΐνης αυξάνει την ταχύτητα του σφυγμικού κύματος στην αορτή. Παράλληλα, παρατηρείται αύξηση του δείκτη και της πίεσης της κυματομορφής στην ανιούσα αορτή με αποτέλεσμα την ενίσχυση στα ανακλώμενα κύματα [26]. Η καφεΐνη παρουσιάζει δράση για περίπου 4 ώρες, αν και κατά τα πρώτα 30-60 λεπτά σημειώνεται η μέγιστη δράση της. Αξίζει να σημειωθεί, ότι το κάπνισμα κατά το συγκεκριμένο διάστημα δράσης της καφεΐνης συνεπιδρά στη σκληρότητα της αορτής και στα ανακυκλώμενα κύματα από την περιφέρεια [27].

Παράλληλα, παρατηρήθηκε αύξηση της τιμής της καρωτιδομηριαίας ταχύτητας του σφυγμικού κύματος ύστερα από χορήγηση καφεΐνης. Σε υπερτασικά άτομα τα επίπεδα αύξησης της τιμής ήταν ελαφρώς μεγαλύτερα σε σύγκριση με τα υγιή άτομα. Επομένως, η καφεΐνη παρουσιάζει παρόμοια επίδραση τόσο σε υγιή όσο και σε υπερτασικά άτομα. Η διαφορά έγκειται στο χρονικό διάστημα δράσης της ουσίας. Σε άτομα με μεγαλύτερη αρτηριακή πίεση η αύξηση της τιμής της καρωτιδομηριαίας ταχύτητας του σφυγμικού κύματος διατηρήθηκε για 3 ώρες, καθιστώντας την δραστική ουσία ως έναν επιπλέον παράγοντα επιβάρυνσης της υγείας των υπερτασικών ατόμων. Οι συνέπειες που προκύπτουν από την κατανάλωση της ουσίας, οφείλονται κυρίως στη δράση της στις περιφερικές αντιστάσεις και στην αρτηριακή σκλήρυνση. Επίσης, η μείωση της καρδιακής συχνότητας λόγω καφεΐνης, επηρεάζει το δείκτη ενίσχυσης της αορτής. Η αύξηση της συστολικής πίεσης στην αορτή που παρατηρείται λόγω καφεΐνης, είναι ιδιαίτερα μεγαλύτερη συγκριτικά με τη συστολική πίεση στη βραγχίονιο αρτηρία, ενώ η περιφερική και η κεντρική συστολική πίεση παρουσιάζουν παρόμοια αύξηση [28,29].

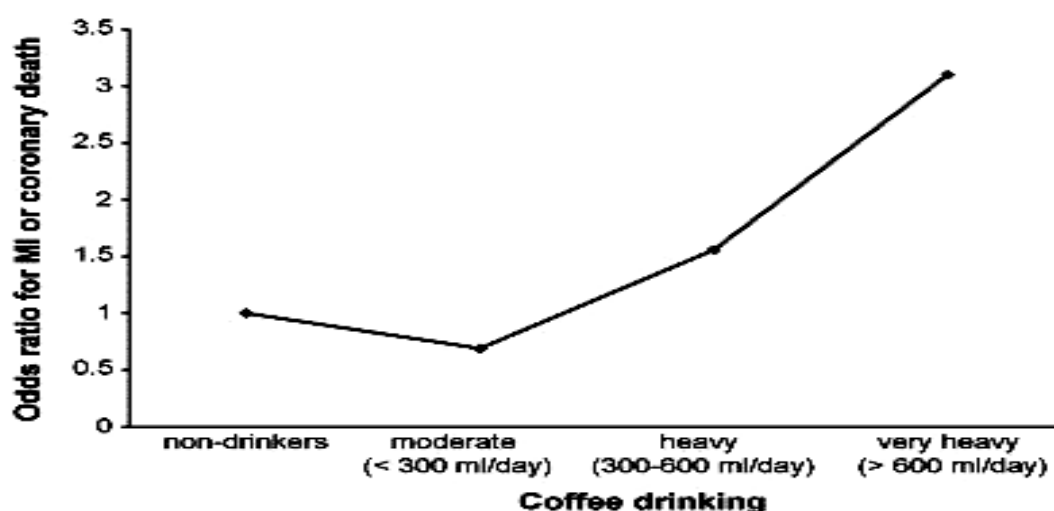


**Εικόνα 23:** Συνεπίδραση καφεΐνης και καπνίσματος  
Ανατύπωση από: (<http://www.onlinejacc.org/content/44/9/1911.figures-only>)

Η κατανάλωση καφεΐνης συνδέεται με τη μείωση της ενδοθηλιοεξαρτώμενης αγγειοδιαστολής στη βραχιόνιο αρτηρία. Αντίθετα, κατανάλωση του ροφήματος καφέ το οποίο δεν περιέχει την ουσία της καφεΐνης προκάλεσε αύξηση της ενδοθηλιοεξαρτώμενης αγγειοδιαστολής στη βραχιόνιο αρτηρία [30]. Αντίθετα είναι τα αποτελέσματα μιας έρευνας, κατά την οποία η χορήγηση καθαρής καφεΐνης 200mg σε υγιή άτομα προκάλεσε αύξηση της ενδοθηλιοεξαρτώμενης αγγειοδιαστολής στη βραχιόνιο αρτηρία και μείωση των επιπέδων της C- αντιδρώσας πρωτεΐνης, ύστερα από 1 ώρα [31]. Μελέτες έδειξαν ότι η συστηματική και μακροχρόνια πρόσληψη καφέ συνδέεται με την ενίσχυση των ανακλώμενων κυμάτων και αύξηση της ταχύτητας του σφυγμικού κύματος στην περιοχή της αορτής, συνέπειες στις οποίες επιδρά και το κάπνισμα προκαλώντας μεγαλύτερα προβλήματα [27].

#### ❖ *Επιδημιολογικά στοιχεία συσχέτισης κατανάλωσης καφεΐνης και καρδιαγγειακών νοσημάτων*

Τα καφεϊνούχα ποτά και ροφήματα αποτελούν πλέον τα πιο διαδεδομένα προϊόντα παγκοσμίως, καθώς αποτελούν βασικό συστατικό της καθημερινότητας των ανθρώπων όλων των ηλικιών. Επομένως, η σύνδεση των συγκεκριμένων προϊόντων με τον κίνδυνο πρόκλησης καρδιαγγειακών νοσημάτων αποτελεί ένα κομβικό σημείο που μπορεί να επηρεάσει την παγκόσμια αγορά και συνήθεια των πληθυσμών. Για μια ακόμα φορά, οι απόψεις διίστανται. Σύμφωνα με μια μελέτη [32] ο καφές δεν παρουσιάζει καμία συσχέτιση με τα καρδιαγγειακά νοσήματα και δεν «κατηγορείται» για μεταβολές στην ομαλή λειτουργία της καρδιάς. Επίσης, μια ακόμη έρευνα [33] απέδειξε ότι ο καφές δεν συσχετίζεται με τον κίνδυνο πρόκλησης στεφανιαίας νόσου, αλλά αντίθετα η κατανάλωση του ροφήματος στο γυναικείο πληθυσμό μείωσε τα ποσοστά κινδύνου εμφάνισης της νόσου.



**Εικόνα 24:** Συσχέτιση κατανάλωσης καφέ με κίνδυνο εμφάνισης εμφράγματος του μυοκαρδίου  
Ανατύπωση από: (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1043661807000291>)

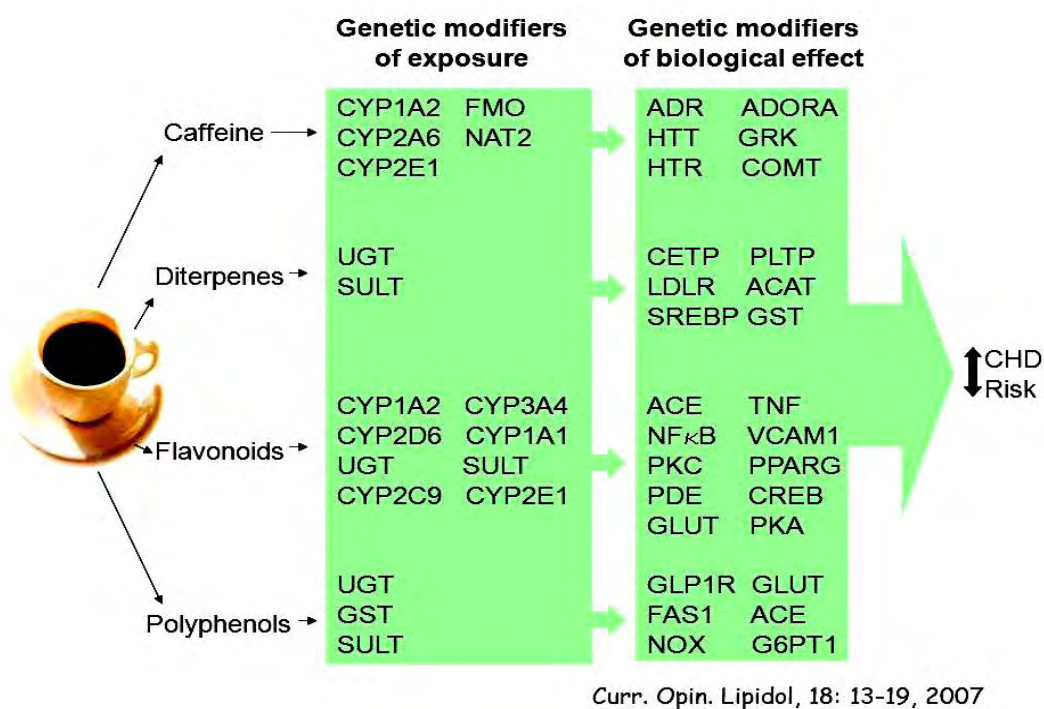
Αντίθετα, πραγματοποιήθηκαν μελέτες [34,35,36] οι οποίες επιβεβαιώνουν τη σχέση του καφέ με την εμφάνιση καρδιαγγειακών προβλημάτων. Μια μελέτη [37] συσχέτισε την υπερκατανάλωση καφέ (περισσότερο από 6 φλυτζάνια ημερησίως) και το παράλληλο κάπνισμα με αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Επίσης, η κατανάλωση καφεΐνης ενοχοποιήθηκε για την πρόκληση θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου με εκτιμώμενο κίνδυνο 12,8% [38]. Επίσης, υποστηρίζεται η άποψη πως η μέτρια ημερήσια κατανάλωση καφέ συνδέεται με 31% μείωση του σχετικού κινδύνου πρόκλησης οξέων καρδιακών προβλημάτων [39].

Παράλληλα, μελέτες ερεύνησαν το ρόλο της καφεΐνης στην εκδήλωση αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων και καρδιακής ανεπάρκειας. Τα αποτελέσματα υπέδειξαν ότι ο καφές δεν παρουσιάζει σημαντική συσχέτιση με τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια [40], αλλά σε άτομα που δεν καταναλώνουν συχνά σημαντικές ποσότητες καφεΐνης, η κατανάλωση καφέ αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο πρόκλησης ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου [41]. Τέλος, η πρόκληση καρδιακής ανεπάρκειας δεν παρουσιάζει συσχέτιση με την κατανάλωση καφεϊνούχων ροφημάτων [42].

Επίσης, πρέπει να σημειωθεί και η επίδραση άλλων παραγόντων οι οποίοι επηρεάζουν αισθητά τη δράση της ουσίας. Βασικός παράγοντας είναι το κάπνισμα, το οποίο εκτός των άλλων επηρεάζει τις συνήθειες του ατόμου ως προς την κατανάλωση καφέ. Παράλληλα με το κάπνισμα, η ηλικία, το φύλλο, ο δείκτης μάζας σώματος, οι διατροφικές συνήθειες, η φυσική κατάσταση καθώς και η παρουσία διάφορων νοσολογικών καταστάσεων, αλλά και το μορφωτικό επίπεδο και ο τρόπος διαμονής του ατόμου, συμβάλλουν στη συσχέτιση της καφεΐνης με τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών προβλημάτων [43]. Τέλος, ο τύπος καφέ συμβάλλει στα ποσοστά κινδύνου. Πιο συγκεκριμένα, σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε άνδρες που κατανάλωναν βραστό καφέ ο κίνδυνος για έμφραγμα του μυοκαρδίου αυξήθηκε κατά 40-60% σε σχέση με άνδρες που κατανάλωναν καφέ φίλτρου, καθώς ο βραστός καφές προκαλεί αύξηση των επιπέδων χοληστερόλης [44]. Η αύξηση των επιπέδων χοληστερόλης προκαλείται από τους εστέρες των λιπαρών οξέων, ουσίες που συναντώνται στο βραστό καφέ.

Σημαντικό παράγοντα αποτελεί το γενετικό υπόβαθρο του ατόμου, δηλαδή η ευαισθησία που παρουσιάζει το άτομο στις επιβλαβείς συνέπειες της καφεΐνης. Σύμφωνα με μελέτες, μόλις το 50% των υγιών ατόμων παρουσιάζουν αντοχή στις αιμοδυναμικές και νευροχημικές επιδράσεις του καφέ, γεγονός που οφείλεται στο διαφορετικό τρόπο μεταβολισμού και απέκκρισης του. Παρατηρείται, λοιπόν, διαφορά στην αντιμετώπιση του οργανισμού έναντι στην καθημερινή κατανάλωση του καφέ. Τα άτομα που φέρουν το γονότυπο του κυτοχρώματος P450 CYP1A2, ο οποίος συνδέεται με τον ηπατικό μεταβολισμό της ουσίας, παρουσιάζουν μεγαλύτερες πιθανότητες πρόκλησης εμφράγματος του μυοκαρδίου. Η καφεΐνη αποτελεί το μόνο συστατικό του καφέ, το οποίο μεταβολίζεται από το κυτόχρωμα P450 CYP1A2.

Το συγκεκριμένο γεγονός, αποδεικνύει τον καθοριστικό ρόλο που διαδραματίζει η ουσία στην πρόκληση του νοσήματος [45]. Επίσης, διάφοροι γενετικοί παράγοντες επηρεάζουν τα επίπεδα χοληστερόλης και ομοκυστεΐνης μετά από χορήγηση καφεΐνης. Ο μεταβολισμός των κατεχολαμινών συμβάλει στη δράση την καφεΐνης. Η ύπαρξη ενός πολυμορφισμού στο γονίδιο της κατεχολ-Ο-μεθυλτρανσφεράσης, προκαλεί αύξηση του κινδύνου εμφράγματος του μυοκαρδίου κατά 30%, όταν πραγματοποιείται υπερβολική κατανάλωση καφέ [46]. Επομένως, τα αυξημένα επίπεδα κατεχολαμινών συμβάλουν στον κίνδυνο εμφάνισης του νοσήματος. Η σχέση της καφεΐνης με τα καρδιαγγειακά νοσήματα επηρεάζεται και από γενετικούς παράγοντες, οι οποίοι δρουν εντελώς ανεξάρτητα. Ειδικότερα, ο πολυμορφισμός στον υποδοχέα AR2a –ένας υποδοχέας ο οποίος σχετίζεται με την καφεΐνη- επηρεάζει τις φλεγμονώδεις και αγγειοδιασταλτικές επιπτώσεις της ουσίας [47].



**Εικόνα 25:** Γονίδια που συμμετέχουν στο μεταβολισμό και στη δράση των συστατικών του καφέ

Ανατύπωση από: (<http://slideplayer.com/slide/232425/>)

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5<sup>ο</sup>**

### **5.1 Συζήτηση**

Η καφεΐνη είναι μια πικρή, λευκή κρυσταλλική πουρίνη και ανήκει στην οικογένεια των μεθυλξανθινών –και συγκεκριμένα ονομάζεται 1,3,7 τριμεθυλξανθίνη- , διεγερτικών του κεντρικού νευρικού συστήματος, τα οποία καταναλώνονται ευρέως από τον ανθρώπινο πληθυσμό. Αποτελεί βασικό συστατικό στοιχείο του καφέ, του τσαγιού και διάφορων ποτών (καφεϊνούχα αναψυκτικά τύπου κόλα και ενεργειακών ποτών). Η καφεΐνη, καθώς και άλλες μεθυλξανθίνες όπως η θεοφυλλίνη και η αμινοφυλλίνη, χρησιμοποιούνται ως φάρμακα για τη θεραπεία του άσθματος και της άπνοιας κυρίως σε νεογνότητα. Χρησιμοποιείται επίσης, για την αντιμετώπιση κεφαλαλγιών –σε συνδυασμό με την ασπιρίνη. Παράλληλα, θεωρείται ένα ψυχοδραστικό φάρμακο, το οποίο επειδή είναι νόμιμο παρουσιάζει τη μεγαλύτερη κατανάλωση στον παγκόσμιο πληθυσμό.

Ο καφές περιέχει περισσότερη ποσότητα καφεΐνης σε σύγκριση με τα υπόλοιπα ροφήματα, με αποτέλεσμα η κατανάλωση του να αποτελεί τη βασική πηγή πρόσληψης καφεΐνης στους ενήλικες. Αντίστοιχα, στις μικρότερες ηλικίες, τα ανθρακούχα καφέ αναψυκτικά τύπου κόλα, αποτελούν την κύρια πηγή κατανάλωσης καφεΐνης, ενώ σε μικρότερο βαθμό συμβάλλει και η κατανάλωση σοκολάτας και ροφημάτων κακάου, τα οποία περιέχουν μικρότερες ποσότητες της ουσίας. Τα ενεργειακά ποτά αποτελούν μια καινούργια πηγή καφεΐνης και έχουν ενταχθεί τα τελευταία χρόνια στην καθημερινότητα των καταναλωτών. Έφηβοι, φοιτητές, αθλητές και στρατιωτικό προσωπικό αποτελούν το κύριο καταναλωτικό κοινό των συγκεκριμένων προϊόντων, το οποίο προσλαμβάνει την απαιτούμενη δόση καφεΐνης από τα συγκεκριμένα ποτά.

Η ουσία της καφεΐνης συναντάται σε αρκετές ποικιλίες φασολιών, αλλά και στα φύλλα και τον καρπό πολλών φυτών. Οι πιο διαδεδομένες πηγές καφεΐνης είναι το καρύδι (*Cola acuminata*), το κακάο (*Theobroma cacao*), το yerba mate (*Ilex paraguariensis*) και τα μούρα guarana (*Paullinia cupana*). Ωστόσο, οι πιο γνωστές ποικιλίες είναι ο *Coffea Arabica* και ο *Coffea robusta*, οι οποίες προέρχονται από επεξεργασμένους κόκκους καφέ. Επίσης, τα φύλλα τσαγιού (*Camelia sinensis*) αποτελούν βασική πηγή «διατροφικής καφεΐνης». Ανάμεσα στη συνθετική και τη φυτικής προέλευσης καφεΐνη, δεν εντοπίζεται κάποια ουσιαστική διαφορά όσον αφορά τη χημική δομή. Το μεγαλύτερο ποσοστό κατανάλωσης καφεΐνης πραγματοποιείται μέσω ποτών και ροφημάτων, όπως καφές (71%), αναψυκτικά (16%) και τσάι (12%), ενώ μικρότερο ποσοστό εντοπίζεται μέσω τροφίμων όπως η σοκολάτα. Η εμφάνιση ενεργειακών ποτών, αθλητικών ροφημάτων με καφεΐνη καθώς και εμφιαλωμένα νερά με καφεΐνη, εκτόξευσαν την αγορά καφεϊνούχων ποτών. Τέλος, πηγή καφεΐνης αποτελεί μια ποικιλία φαρμάκων, τα οποία χορηγούνται για ανακούφιση πόνου και σε διαιτητικά συμπληρώματα.

Η κατανάλωση καφεΐνης και ειδικότερα καφέ, έχει συνδεθεί με τον κίνδυνο εμφάνισης ορισμένων νευροεκφυλιστικών ασθενειών όπως η νόσος του Πάρκινσον (PD) και η νόσος του Alzheimer (AD).

Υπάρχουν στοιχεία που υποδηλώνουν τη συσχέτιση των αντιοξειδωτικών συστατικών του καφέ με το γονίδιο του γλουταμικού υποδοχέα (GRIN2A) στη νόσο του Πάρκινσον. Μελέτες έδειξαν, ότι αυξημένη συγκέντρωση καφεΐνης στο αίμα μπορεί να λειτουργεί προστατευτικά κατά της νοητικής εξασθένησης / εκφύλισης και της άνοιας. Συγκεκριμένα, έχει προταθεί η προστατευτική επίδραση του καφέ και του τσαγιού για την πρόληψη της άνοιας και της AD. Τα συστατικά του καφέ, όπως το CGA, η καφεΐνη, η καφεστούλη, η καχεόλη και η τριγωνελλίνη, έχουν όλα αντιοξειδωτικό ή αντιφλεγμονώδες δυναμικό, με αποτέλεσμα να διαθέτουν την ικανότητα προστασίας του οργανισμού από διάφορες νευρικές βλάβες. Χαρακτηριστικά παραδείγματα τέτοιων ειδών βλαβών θεωρούνται η υποξική-ισχαιμική εγκεφαλική βλάβη, AD, τη νόσο του Huntington (HD) και την PD. Οι συγκεκριμένες ασθένειες συνδέονται με τη νευροτοξικότητα του L-γλουταμικού, δηλαδή του κύριου διεγερτικού νευροδιαβιβαστή στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ).

Τα καφεϊνούχα ποτά και ροφήματα αποτελούν πλέον τα πιο διαδεδομένα προϊόντα παγκοσμίως, καθώς αποτελούν βασικό συστατικό της καθημερινότητας των ανθρώπων όλων των ηλικιών. Επομένως, η σύνδεση των συγκεκριμένων προϊόντων με τον κίνδυνο πρόκλησης καρδιαγγειακών νοσημάτων αποτελεί ένα κομβικό σημείο που μπορεί να επηρεάσει την παγκόσμια αγορά και συνήθεια των πληθυσμών. Για μια ακόμα φορά, οι απόψεις διίστανται. Σύμφωνα με μια μελέτη ο καφές δεν παρουσιάζει καμία συσχέτιση με τα καρδιαγγειακά νοσήματα και δεν «κατηγορείται» για μεταβολές στην ομαλή λειτουργία της καρδιάς. Επίσης, μια ακόμη έρευνα απέδειξε ότι ο καφές δεν συσχετίζεται με τον κίνδυνο πρόκλησης στεφανιαίας νόσου, αλλά αντίθετα η κατανάλωση του ροφήματος στο γυναικείο πληθυσμό μείωσε τα ποσοστά κινδύνου εμφάνισης της νόσου.

Τα τελευταία χρόνια η παγκόσμια επιστημονική κοινότητα έχει αποδεχθεί τη σύνδεση των καρδιαγγειακών νοσημάτων με την αυξημένη κατανάλωση καφεΐνης. Μελέτες των τελευταίων δέκα ετών υποδεικνύουν ότι άτομα που καταναλώνουν 5 ή περισσότερα φλιτζάνια καφέ ημερησίως παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης CHD ( 40% έως 60%). Αντίθετα αποτελέσματα απέδωσε έρευνα που πραγματοποιήθηκε το 2006, και υποστηρίζει ότι δεν παρατηρείται συσχέτιση μεταξύ καφεΐνης και CHD. Παράλληλα, έρευνα με στόχο τη διερεύνηση της σύνδεσης κατανάλωσης καφέ με τη θνησιμότητα σε άτομα με επιβεβαιωμένη διάγνωση οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου, ενισχύει την άποψη έλλειψης επίδρασης της καφεΐνης στα καρδιαγγειακά νοσήματα. Οι απόψεις διίστανται επομένως απαιτείται περαιτέρω έρευνα στο συγκεκριμένο τομέα.

Μελέτες σε υγιή άτομα, αποδεικνύουν την αύξηση συστολικής και διαστολικής πίεσης καθώς και τη μικρή μείωση της καρδιακής συχνότητας, ύστερα από κατανάλωση καφέ. Πιο συγκεκριμένα 200-250mg καφεΐνης, δηλαδή 2-3 φλιτζάνια καφέ προκαλούν αύξηση της συστολικής πίεσης κατά 3-14mmHg και της διαστολικής κατά 4-13 mmHg σε άτομα που παρουσιάζουν φυσιολογικές τιμές. Η συγκεκριμένη δράση της ουσίας ενισχύεται ιδιαίτερα σε υπερτασικά άτομα. Παράλληλα, χορηγήθηκε ρόφημα καφέ το οποίο δεν περιείχε την ουσία της καφεΐνης σε υγιή άτομα, και διαπιστώθηκε ότι δεν

παρατηρήθηκε καμία μεταβολή στην αρτηριακή πίεση. Επίσης, σε άτομα τα οποία καταναλώνουν σε καθημερινή βάση συγκεκριμένη δοσολογία καφεΐνης, δεν παρουσιάστηκε καμία μεταβολή της αρτηριακής πίεσης. Μικρή ή μηδενική κατανάλωση καφεΐνης, όπως προαναφέρθηκε, δεν προκαλεί μεταβολή στην καρδιακή λειτουργία. Αντίθετα, υπερβολικά συχνή κατανάλωση ή υπερβολική δόση καφεΐνης θεωρείται υπεύθυνη για αρρυθμίες, ιδίως σε άτομα τα οποία δεν είναι συνηθισμένα στην έκθεση στην καφεΐνη.

Επίσης, πρέπει να σημειωθεί και η επίδραση άλλων παραγόντων οι οποίοι επηρεάζουν αισθητά τη δράση της ουσίας. Βασικός παράγοντας είναι το κάπνισμα, το οποίο εκτός των άλλων επηρεάζει τις συνήθειες του ατόμου ως προς την κατανάλωση καφέ. Παράλληλα με το κάπνισμα, η ηλικία, το φύλλο, ο δείκτης μάζας σώματος, οι διατροφικές συνήθειες, η φυσική κατάσταση καθώς και η παρουσία διαφόρων νοσολογικών καταστάσεων, αλλά και το μορφωτικό επίπεδο και ο τρόπος διαμονής του ατόμου, συμβάλλουν στη συσχέτιση της καφεΐνης με τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών προβλημάτων. Τέλος, ο τύπος καφέ συμβάλλει στα ποσοστά κινδύνου. Πιο συγκεκριμένα, σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε άνδρες που κατανάλωναν βραστό καφέ ο κίνδυνος για έμφραγμα του μυοκαρδίου αυξήθηκε κατά 40-60% σε σχέση με άνδρες που κατανάλωναν καφέ φίλτρου, καθώς ο βραστός καφές προκαλεί αύξηση των επιπέδων χοληστερόλης. Η αύξηση των επιπέδων χοληστερόλης προκαλείται από τους εστέρες των λιπαρών οξέων, ουσίες που συναντώνται στο βραστό καφέ.

Σημαντικό παράγοντα αποτελεί το γενετικό υπόβαθρο του ατόμου, δηλαδή η ευαισθησία που παρουσιάζει το άτομο στις επιβλαβείς συνέπειες της καφεΐνης. Σύμφωνα με μελέτες, μόλις το 50% των υγιών ατόμων παρουσιάζουν αντοχή στις αιμοδυναμικές και νευροχημικές επιδράσεις του καφέ, γεγονός που οφείλεται στο διαφορετικό τρόπο μεταβολισμού και απέκκρισής του. Παρατηρείται λοιπόν, διαφορά στην προσαρμογή του οργανισμού έναντι στην καθημερινή κατανάλωση του καφέ. Τα άτομα που φέρουν το γονότυπο του κυτοχρώματος P450 CYP1A2, ο οποίος συνδέεται με τον ηπατικό μεταβολισμό της ουσίας, παρουσιάζουν μεγαλύτερες πιθανότητες πρόκλησης εμφράγματος του μυοκαρδίου. Η καφεΐνη αποτελεί το μόνο συστατικό του καφέ, το οποίο μεταβολίζεται από το κυτόχρωμα P450 CYP1A2.

Συμπερασματικά, οι απόψεις για την επίδραση της καφεΐνης στην υγεία του ανθρώπου είναι αντιφατικές. Αρκετές μελέτες υποστηρίζουν τις ευεγερτικές ιδιότητες της ουσίας, αλλά και αρκετές έρευνες τονίζουν τις επιβλαβείς επιπτώσεις της κατανάλωσής της. Η καφεΐνη, όπως κάθε ουσία, πρέπει να καταναλώνεται με σύνεση. Η καθημερινή και αλόγιστη κατανάλωση καφεϊνούχων αναψυκτικών και ροφημάτων, μπορεί να προκαλέσει οδυνηρές συνέπειες. Ιδιαίτερα ο συνδυασμός τους με το αλκοόλ, το κάπνισμα, τις κακές διατροφικές συνήθειες και την κακή φυσική κατάσταση, επιβαρύνει την υγεία του ατόμου. Όπως σε κάθε χημική ουσία, η σωστή και με σύνεση κατανάλωσή της παρουσιάζει ευεγερτικές ιδιότητες που ενισχύουν την ευεξία του ατόμου.



## ***ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ***

1. Astrid Nehlig, Jean-Luc Davala, Gérard Debry.(1992) Caffeine and the central nervous system: mechanisms of action, biochemical, metabolic and psychostimulant effects.Brain Research Reviews.17(2), 139-170
2. Diane C.Mitchell, Carol A.Knight, Jon Hockenberry, Robyn Teplansky, Terryl J.Hartman Beverage caffeine intakes in the U.S.2014 Jan;63:136-42. doi:10.1016/j.fct.2013.10.042.Epub 2013 Nov 1.
3. Melanie A. Heckman, Jorge Weil, Elvira Gonzalez De Mejia Caffeine (1, 3, 7-trimethylxanthine) in Foods: A Comprehensive Review on Consumption, Functionality, Safety, and Regulatory Matters. J Food Sci.2010 Apr;75(3):R77-87 doi:10.1111/j.1750-3841.2010.01561.x.
4. Notes on the History of Caffeine Use Journal of Physiology and Biochemistry 2011;(200):1-9.doi:10.1007/978-3-642-13443-2-1
5. Bill J.GurleyP, Susan C.Steelman, Sheila L.Thomas  
Multi-ingredient, Caffeine-containing Dietary Supplements: History, Safety, and Efficacy.Clin.Ther.2015 Feb 1;37(2):275-301.doi:10.1016/j.clinthera.2014.08.012.Epub 2014 Sep 26
6. Laura M.Grosso, Michael B.Bracken Caffeine Metabolism, Genetics, and Perinatal Outcomes: A Review of Exposure Assessment Considerations during Pregnancy.Ann Epidemiol.2005 Jun;15(6):460-6
7. Jamie K. Schnuck, Lacey M. Gould, Hailey A. Parry , Michele A. Johnson , Nicholas P. Gannon , Kyle L. Sunderland , Roger A. Vaughan .Metabolic effects of physiological levels of caffeine in myotubes. Journal of Physiology and Biochemistry[03 Dec 2017,74(1):35-45]
8. Fredholm B.B (1985) On the mechanism of action theophylline and caffeine. Acta Med. Scand. 217: 149-153
9. Md. Torequl Islam, Marcus Vinícius Oliveira Barros De Alencar, Ana Maria Oliveira Ferreira Da Mata, Márcia Fernanda Correia Jardim. Coffee: a health fuel-blot popular drinking. Int J Pharm Pharm Sci,Vol 8, Issue 5,2016;1-7
10. Η επίδραση της θεραπείας με καφεΐνη για την άπνοια της προωρότητας στις νευρικές και τις γνωσιακές λειτουργίες , Ε. Γκιώκα, Δ. Κουτάκη, Π. Κοτρογιάννη, Ε. Χριστόπουλος, Δ.Ν. Περρέα, Β. Περγαλιώτης, Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής 2016, 33(5):610-617
11. A. Gramza-Michałowska Caffeine in tea Camellia sinensis — Content, absorption, benefits and risks of consumption. J Nutr Health Aging.2014;18(2):143-9.doi:10.1007/s12603-031-0404-1
12. Alfgeir L. Kristjansson, Inga Dora Sigfusdottir, Stephanie S. Frost, Jack E. James Adolescent Caffeine Consumption and Self-Reported Violence and Conduct Disorder. J Youth Adolescence (2013) 42:1053-1062 doi:10.1007/s10964-013-9917-5

13. Alan J. Budney, Jennifer A. Emond Caffeine addiction? Caffeine for youth? Time to act! *Addiction*.2014 Nov;109(11):1771-2. doi:10.1111/add.12594. Epub 2014 Jul
14. Alan J. Budney, 1 Pamela C. Brown,2 Roland R. Griffiths,3 John R. Hughes,4 and Laura M. Juliano. Caffeine Withdrawal and Dependence: A Convenience Survey Among Addiction Professionals. *J Caffeine Res*.2013 Jun;3(2):67-71
15. Βιολογία , Α. Ζίφα, Ζ. Μαμούρης, Κ. Μούτου, Πανεπιστημιακές Εκδόσεις Θεσσαλίας, ISBN 978-960-8029-66-8
16. Francisco G. ,Hernandez C., Simo R., Serum markers of vascular inflammation dyslipemia. *Clin. China Acta* 2006, 369, 1-16
17. Antonopoulou S., Nomikos T., Karantonis H. C., Fragopoulou E. et al. PAF a potent lipid mediator, in: Tselepsi A. D., (Ed.) *Bioactive Phospholipids. Role in Inflammation and Atherosclerosis*, Transworld Research Network, Kerala India 2008, 85-134
18. Shindou H., Hishikawa D., Nakanishi H., Harayama T., et al. A single enzyme catalyzes both platelet- activating factor: Production and membrane biogenesis of inflammatory cells, cloning and characterization of acetyl- CoA:lyso-PAF acetyltransferase. *J. Biol. Chem*. 2007 Mar 2; 282(9):6532-9 Epub 2006 Dec 20
19. Sudano I, Spieker L, Binggeli C, Ruschitzka F, Lüscher TF, Noll G, Corti R. Coffee blunts mental stress-induced blood pressure increase in habitual but not in nonhabitual coffee drinkers. *Hypertension*. 2005 Sep;46(3):521-6. Epub 2005 Aug 15.
20. Corti R., Binggeli C., Sudano I., Spieker L., Hanseler E, Ruschitzka F., Chaplin WF, Luscher TF, Noll G. Coffee acutely increases sympathetic nerve activity and blood pressure independently of caffeine content: role of habitual versus nonhabitual drinking. *Circulation* 2002; 106; 2935-40
21. Smits P., Pieters G., Thien T., The role of epinephrine in the circulatory effects of coffee. *Clin Pharmacol Ther*. 1986; 40;431-437
22. Pincomb GA, Lovallo WR, Passey RB, Whitsett TL, Silverstein SM, Wilson MF. Effects of caffeine on vascular resistance, cardiac output and myocardial contractility in young men. *Am J. Cardiol*. 1985; 56; 119-122
23. Rongen GA., Floras JS, Lenders JW, Thien T, Smits P. Cardiovascular pharmacology of purines. *Clin Sci. (Lond)* 1997;92;13-24
24. Notarius CF., Atchison DJ., Rongen GA., Floras JS. Effect of adenosine receptor blockade with caffeine on sympathetic response to handgrip exercise in heart failure. *Am J. Physiol Heart Circ Physiol*. 2001;281;H1312-H1318
25. Noordzij M., Uiterwaal CS, Arends LR, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. Blood pressure response to chronic intake of coffee and caffeine: A metaanalysis of randomized controlled trials. *J Hypertens*. 2005;23;921-928.

26. Mahmud A & Feely J. Acute effect of caffeine on arterial stiffness and aortic pressure waveform. *Hypertension* 2001; 38;227-231
27. Vlachopoulos C., Kosmopoulou F., Panagiotakos D., Ioakeimidis N., Alexopoulos N., Pitsavos C., Stefanidis C. Smoking and caffeine have a synergistic detrimental effect on aortic stiffness and wave reflections. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44; 1911-1917.
28. Vlachopoulos C., Hirata K., O' Rourke MF. Pressure- altering agents affect central aortic pressures more than is apparent from upper limb measurements in hypertensive patients: the role of arterial wave reflections. *Hypertension.* 2001;38;1456-60.
29. Vlachopoulos C., Hirata K., O' Rourke MF. Effect caffeine on aortic elastic properties and wave reflection. *J Hypertens.* 2003;21;563-570.
30. Buscemi S., Verga S., Batsis JA, Donatelli M., Tranchina MR, Belmonte S., Mattina A., Re A., Cerasola G. Dose- dependent effects of decaffeinated coffee on endothelial function in healthy subjects. *Eur J Clin Nutr.* 2009;63;1200-5.
31. Shechter M., Shalmon G., Scheinowitz M., Koren- Morag N., Feinberg MS., Harats D., Sela BA., Sharabi Y., Chouraqui P. Impact of Acute Caffeine Ingestion on Endothelial Function in Subjects with and without coronary artery disease. *Am J. Cardiol.* 2011 May 1;107(9):1255-61 doi:10.1016/j.amjcard.2010.12.035. Epub 2011 Feb 23
32. Myers MG., Basinski A. Coffee and coronary heart disease. *Arch Intern Med.* 1992;152;1767-1772
33. Wu JH., Ho SC., Zhou C., Ling WH., Chen WQ., Wang CL, Chen YM. Coffee consumption and risk of coronary heart diseases: a meta-analysis of 21 prospective cohort studies. *Int. J. Cardiol.* 2009;137;216-25
34. Greenland S. A meta-analysis of coffee, myocardial infarction, and coronary death. *Epidemiology* 1993;4;366-374
35. Kawachi I., Colditz GA, Stone CB. Does coffee drinking increase the risk of coronary heart disease? Results from a meta-analysis. *Br Heart J.* 1994;72;269-275
36. Sofi F., Conti AA, Gori AM, Eliana Luisi ML, Casini A., Abbate R., Gensini GF. Coffee consumption and risk of coronary heart disease: A meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2007;17;209-223
37. Klatsky AL., Koplik S., Kipp H., Friedman GD. The confounded relation of coffee drinking to coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2008;101;825-827
38. Kabagambe EK, Baylin A., Campos H. Nonfatal acute myocardial infarction in Costa Rica: Modifiable risk factors, population- attributable risks, nd adherence to dietary guidelines. *Circulation* 2007;115;1075-1081

39. Panagiotakos DB., Pitsavos C., Chrysoshoou C., Kokkinos P., Toutouzas P., Stefanidis C. The J-shaped effect of coffee consumption on the risk of developing acute coronary syndromes: the CARDIO2000 case-control study. *J Nutr* 2003;133;3228-32
40. Reis JP, Loria CM, Steffen LM., Zhou X., van Hom L., Siscovick DS., Jacobs DR Jr., Carr JJ. Coffee, decaffeinated coffee, caffeine and tea consumption in young adulthood and atherosclerosis later in life: the CARDIA study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30;2059-66.
41. Mostofsky E, Schlaug G., Mukamal KJ, Rosamond WD, Mittleman MA. Coffee and acute ischemic stroke onset: the Stroke Onset Study. *Neurology.* 2010;75;1583-8.
42. Wang Y., Tuomilehto J., Jousilahti P., Antikainen R., Mahonen M., Mannisto S., Katzmarzyk PT., Hu G. Coffee consumption and the risk of heart failure in Finnish men and women. *Heart.* 2011;97;44-8.
43. Pitsavos C., Kavouras SA., Panagiotakos DB., Arapi S., Anastasiou CA., Zombolos S., Stravopodis P., Mantas Y., Kogias Y., Antonoulas A., Stefanidis C. Greece Study Investigators. Physical activity status and acute coronary syndromes survival. The GREECS (Greek Study of Acute Coronary Syndromes) study. *J. Am Coll Cardiol.* 2008;51;2034-9.
44. Hammar N., Andersson T., Alfredsson L., Reuterwall C., Nilsson T., Hallqvist J., Knutsson A., Ahlbom A. SHEEP and the VHEEP study. Association of boiled and filtered coffee with incidence of first nonfatal myocardial infarction: the SHEEP and the VHEEP study. *J Intern Med.* 2003;253;653-9.
45. James JE. Critical review of dietary caffeine and blood pressure: a relationship that should be taken more seriously. *Psychosom Med.* 2004;66;63-71.
46. Happonen P., Voutilainen S. Tuomainen TP, Salonen JT. Catechol omethyltranferase gene polymorphism modifies the effect of coffee intake on incidence of acute coronary events. *PLoS ONE* 2006;1;e117.
47. Cornelis MC, El-Sohemy A., Campos H., Genetic polymorphism of the adenosine A2A receptor is associated with habitual caffeine consumption. *Am J Clin Nutr.* 2007;86;240-244.